

◆ 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。

一方、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. 高酸化度炭素鎖の分子間ラジカル-ラジカルカップリング反応の開発

ヒドロキシ基は、水素結合ドナーおよびアクセプターの双方の役割を担うため、ポリヒドロキシ化された炭素鎖は、タンパク質や核酸などの生体高分子との多点相互作用を可能とする。それゆえ、重要な生物活性を示す多数の天然二次代謝産物には、高度にヒドロキシ化された非分岐炭素鎖が部分構造として多く見られる。代表例として、海洋

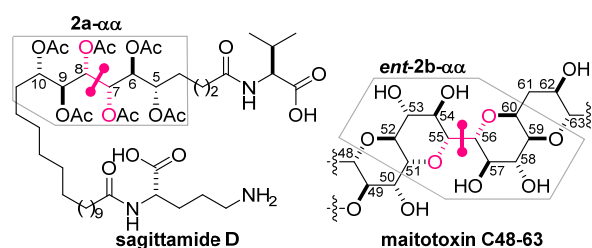
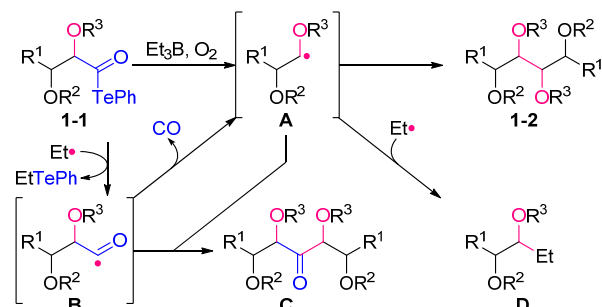


Figure 1-1. Representative examples of multiply oxygenated natural products.

産天然物サジタミドDおよびマイトトキシンの部分構造をFigure 1-1に示した。一方、自然界に豊富に存在する単糖類は4つ、ないし5つのヒドロキシ基を持つため、ポリヒドロキシ化された有機分子の有用な合成素子とみなせる。したがって、糖鎖間でのC(sp³)-C(sp³)結合形成によって、高度に酸素官能基化された炭素鎖を効率的に構築できれば、理想的な収束的合成戦略を確立できる。そこで我々は、構造情報を保持したまま糖鎖を連結できる合成反応の開発に挑んだ。その結果、 α -アルコキシ炭素ラジカル種を介した2糖鎖間でのホモ-およびヘテロラジカル-ラジカルカップリングを実現した。

入手容易な糖由来の有機テルル化合物を用いたホモ-ラジカル-ラジカルカップリング(二量化)反応を計画した(Scheme 1-1)。その際、化学的に安定な炭素ラジカル前駆体として α -アルコキシアシルテルリド**1-1**を設計した。すなわち、Et₃Bと酸素との反応によって生じるエチルラジカルが**1-1**の弱いC-Te結合の均等開裂を誘起することで、 α -アルコキシアシルラジカル**B**を生成する。ここで、



Scheme 1-1. Radical-radical coupling strategy for the synthesis of polyol structures.

Bの $\sigma^*(\text{C}-\text{CO})$ 結合と隣接する酸素孤立電子対との間の良好な軌道相互作用は、C-CO結合の均等開裂を容易にする。その結果、**B**から一酸化炭素が放出され、 α -アルコキシ炭素ラジカル**A**が生成する。**A**のラジカル中心は隣接する酸素原子の非共有電子対による安定化効果を受けるため、**A**は比較的安定な炭素ラジカル種である。ゆえに、**A**はアシルラジカル**B**または不安定なエチルラジカルよりも高濃度で系内に存在すると予想した。したがって、ラジカル-ラジカルカップリング反応により、所望のホモ-カップリング体(二量化体)**1-2**が、他の潜在的ヘテロカップリング体**C**および**D**よりも優先的に形成されることを期待した。

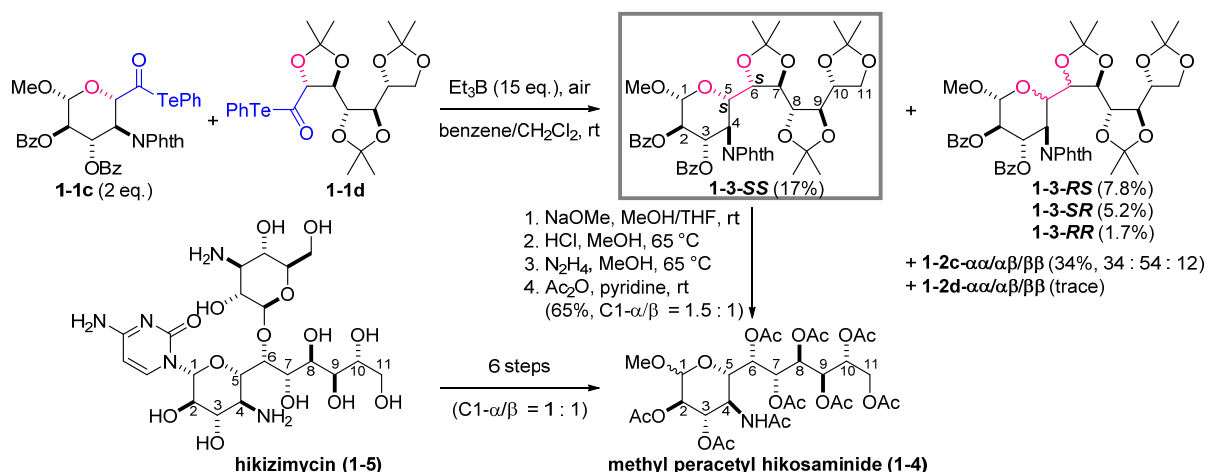
糖由来のカルボン酸より合成したアシルテルリド**1-1a-d**の二量化反応を試みた(Table 1-1)。まず、リボース誘導体**1-1a**に対して、室温、空気雰囲気下でEt₃Bを作用させると、期待通り円滑に脱一

酸化炭素反応が進行し、8連続不斉中心を有する二量化体 **1-2a** が良好な合計収率かつ、異性体収量比 $\alpha\alpha : \alpha\beta : \beta\beta = 53 : 41 : 6$ で得られた。同様に、グルコース誘導体 **1-1b** およびガラクトースから導出したアミノ糖誘導体 **1-1c** を用いた反応は、それぞれ 10 連続不斉中心を有する二量化体 **1-2b** (47 : 44 : 9) および **1-2c** (17 : 68 : 15) を与えた。さらに、直鎖状のマンノース誘導体 **1-1d** からは、12 炭素鎖構造の **1-2d** (6 : 43 : 51) を得た。また、二量化反応で全く立体選択性が発現しない場合の 3 種の立体異性体の統計学的比率 ($\alpha\alpha : \alpha\beta : \beta\beta = 25 : 50 : 25$) と本結果との比較から、**1-1a/b** は高い α 選択性、**1-1d** は高い β 選択性を示したといえる。これらの立体選択性は、Table 1-1 に示した α -アルコキシ炭素ラジカル **Aa/b/d** の 3 次元構造において、それぞれ灰色で明示した嵩高い官能基が同一面からの反応基質の接近を妨げたことに起因する。以上のように、糖誘導体のラジカル二量化戦略によって、多様な立体化学と炭素数を有する高酸化度炭素鎖の効率的な構築法を開発した。実際、本法によって得られた **1-2a- $\alpha\alpha$** および **1-2b- $\alpha\alpha$** はそれぞれ、サジタミド D の C5-C10 部分構造およびマイトキシシンの C51-C60 の鏡像異性体構造に合致する。

Table 1-1. Presumed conformations of α -alkoxy radical **Aa-d** and their radical-radical homocoupling.

α -alkoxy radical A	dimer (yield, $\alpha\alpha : \alpha\beta : \beta\beta$)	α -alkoxy radical A	dimer (yield, $\alpha\alpha : \alpha\beta : \beta\beta$)
 Aa: α-selectivity	 1-2a (61%, 53 : 41 : 6)	 Ac: small steric effect	 1-2c (60%, 17 : 68 : 15)
 Ab: α-selectivity	 1-2b (61%, 47 : 44 : 9)	 Ad: β-selectivity	 1-2d (56%, 6 : 43 : 51)

続いて、本ラジカル-ラジカル連結反応を鍵とする、駆虫薬ヒキジマイシン(**1-5**)のポリオール構造の収束的合成に挑んだ(Scheme 1-2)。すなわち、室温、酸素存在下、 Et_3B を用いて、脱一酸化炭素を伴う α -アルコキシ炭素ラジカル形成を先の α -アルコキシアシテルリド **1-1c** および **1-1d** の混合物に対して実施した。その結果、生じたラジカル中間体 **Ac** および **Ad** 間の反応は、主生成物としてヘテロ連結体 **1-3-SS**、副生成物として立体異性体 **1-3-RS/SR/RR**、二量化体 **1-2c** および **1-2d** を与えた。**1-3-SS** の立体化学は、既知のメチルペルアセチルヒコサミニド(**1-4**)に誘導して確認した。



Scheme 1-2. Radical-radical cross-coupling reaction for the synthesis of the hikizimycin carbon chain **1-3-SS**.

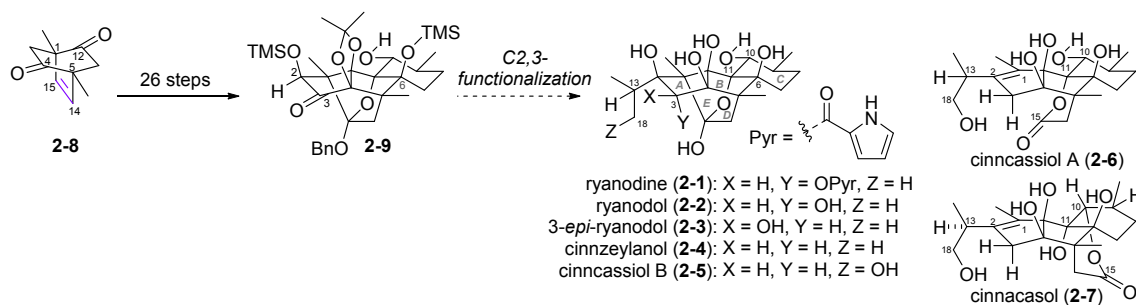
化学的に安定な炭素ラジカル供与体として、 α -アルコキシアシルテルリドを設定することで、室温かつ中性という極めて温和な条件下、 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 結合形成を伴う高酸化度炭素鎖の構築を実現した。特に、ヒキジマイシン(**1-5**)のポリオール構造中の9連続不斉中心を有する**1-3-SS**を、6つのホモ-、および4つのヘテロ連結体の中から1工程で選択的に構築した。本成果により、高度に酸素官能基化された構造を収束的に合成する本法の実用性を実証した。

今回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、 Ca^{2+} チャネル開閉制御因子リアノジンに代表されるリアノダンジテルペンの全合成を達成した。また、C19-ジテルペンアルカロイドであるプベルリンCとタラチサミンの複雑な縮環骨格形成に成功した。以下にその詳細を示す。

2-1. リアノダンジテルペンの網羅的全合成



Scheme 2-1. Structure and synthetic plan of ryanodane diterpenoids.

リアノジン(**2-1**, Scheme 2-1)は1-*H*-ピロールカルボン酸エステルとジテルペン構造(**2-2**: リアノド

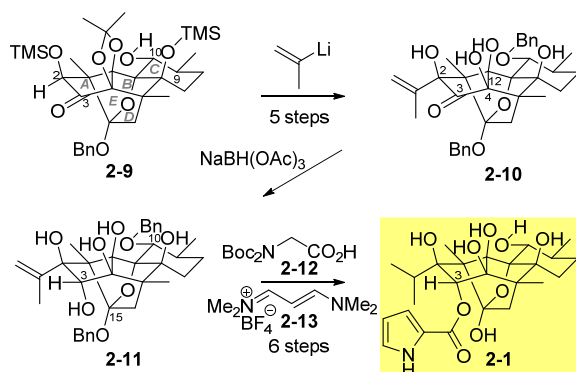
ール)によって構成され、**2-2**は複雑に縮環した5環性骨格(ABCDE環)上に、6つのヒドロキシ基およびヘミアセタールを有し、8つの四置換炭素を含む11連続した不斉中心が存在する。**2-1**に代表される類縁化合物(リアノダンジテルペン:**2-1-2-7**)は、共通の炭素骨格を有するが、C1, 2, 3, 15, 18位の酸化度および結合様式が異なる。その生物活性は多岐にわたり、**2-1**はカルシウムチャネルの開閉制御活性、**2-2**およびシンゼイラノール(**2-4**)は殺虫活性、シンカッシオール B(**2-5**)およびシンカッシオール A(**2-6**)は抗補体活性、ならびにシンナカソール(**2-7**)は免疫抑制活性を持つ。その特異な構造と生物活性から、リアノダンジテルペンは多くの合成化学者の興味を惹きつけてきた。我々は、リアノダンジテルペンの精密構造活性相関研究を志向した網羅的合成法の確立を目指し合成研究を行い、**2-1-2-6**の網羅的全合成を達成した。

合成計画をScheme 2-1に示した。我々は昨年度までに、ビスクロ[2.2.2]オクテン化合物**2-8**からリアノドール(**2-2**)の全合成を実現した。その合成ルートを創造的に応用し、**2-1-2-6**のC2, 3位の置換基を除く全ての炭素骨格ならびに酸素官能基を有する5環性化合物**2-9**を共通中間体として定めた。続く、C2, 3位選択的官能基変換を鍵としてリアノダンジテルペン**2-1-2-6**を網羅的に全合成する。

2-1-1. リアノジン(2-1)の全合成

立体化学制御因子としてAB環上を覆う嵩高いアセトニド基を利用し、C2, 3位立体選択的官能基化による共通中間体**2-9**からのリアノダンジテルペン**2-1-2-6**の統一的全合成を達成した。まず、リアノジン(**2-1**)の合成について述べる(Scheme 2-2)。**2-9**からC2位への立体選択的イソプロペニル基導入を含む5工程で**2-10**とした後、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で、**2-11**を得た。

非常に立体障害の高いC3位への1-*H*-ピロールカルボン酸エステル導入は困難を極めたが、C3位ヒドロキシ基にグリシン保護体**2-12**を縮合後、2箇所



Scheme 2-2. Total synthesis of ryanodine (**2-1**).

の求電子部位を有する3炭素ユニット**2-13**とのピロール環形成反応に付すことで実現した。以上、共通中間体**2-9**から12工程の変換で**2-1**の初的全合成を達成した。

2-1-2. 3-エピリアノドール(2-3)の全合成

次に、3-エピリアノドール(**2-3**)の合成を検討した(Scheme 2-3)。**2-9**のC10位ヒドロキシ基をMOM保護した後、LiBH₄を作用させるとアセトニド基と逆側からC3位ケトンの立体選択的還元が進行すると同時に、TMS基の転位が進行し、**2-15**を与えた。**2-15**のDess-Martin酸化により、C3位にβ配向の酸素官能基を持つケトン**2-16**を得た。C2位の官能基化をへて3-エピリアノドール(**2-3**)の全合成を達成した。**2-16**に対し、アルケニルリチウムを作用させて立体選択的にイソプロペニル基を導入し、付加体**2-17**を得た。**2-17**のTMS基とアセトニド基、MOM基を、それぞれTAS-Fと酸処理により除去し、ヘキサオール**2-18**とした。最後に接触水素化により、ベンジル基の除去とイソプロペニル基の還元を行い、**2-3**を全合成した。

2-1-4. シンカッシオール B(2-5)および A(2-6)の全合成

最後にシンカッシオール B(2-5)および A(2-6)を 2-19 から合成した。容易にエノラート化するケトン 2-19 に対し、C18 位への酸素官能基導入の足がかりを持つ炭素ユニット導入を試みた。検討の結果、臭化亜鉛存在下、クロチル Grignard 試薬を作用させることで、C2 位へ立体選択的に炭素鎖を導入でき、更に C13 位に所望の立体化学を有する付加体 2-25 が優先的に得られることを見出した。2-25 のオレフィンをオゾン開裂後、NaBH₄ で処理することで、C18 位ヒドロキシ基を導入し 2-26 を得た。2-26 の TMS 基の除去、室温下の酸処理によるアセトニド基と MOM 基の除去、および接触水素化によるベンジル基の除去をへて 2-5 の全合成を達成した。また 2-27 を加熱条件下酸処理することで脱水反応を起こし、2-6 を全合成した。

2-1-5. リアノダンジテルペンの構造訂正およびシンカッシオール類の C13 位立体化学の決定

リアノドール(2-2)はリアノジン(2-1)のエステル加水分解物と定義される。1990 年自然界からリアノドールの単離が報告されていた。しかしながら、単離報告されたリアノドールと 2-1 の加水分解により得た 2-2 の NMR スペクトルを比較すると C3 位付近の化学シフトが大きく異なっていた。一方、合成した 3-エピリアノドール(2-3)は極めて良い一致を示した。以上から、単離報告されたリアノドールは 2-2 ではなく、2-3 であることを明らかにした。また、2009 年に単離報告されたシンナカソール(2-7)と合成したシンカッシオール A(2-6)の各種スペクトルを比較したところ極めて良い一致を示し、2-7 は 2-6 と同一化合物であり、提唱構造が誤りであることを明らかにした。さらに、2-26 から誘導した 2-28 の X 線結晶構造解析により、未決定であった 2-5 および 2-6 の C13 位立体化学を決定した。

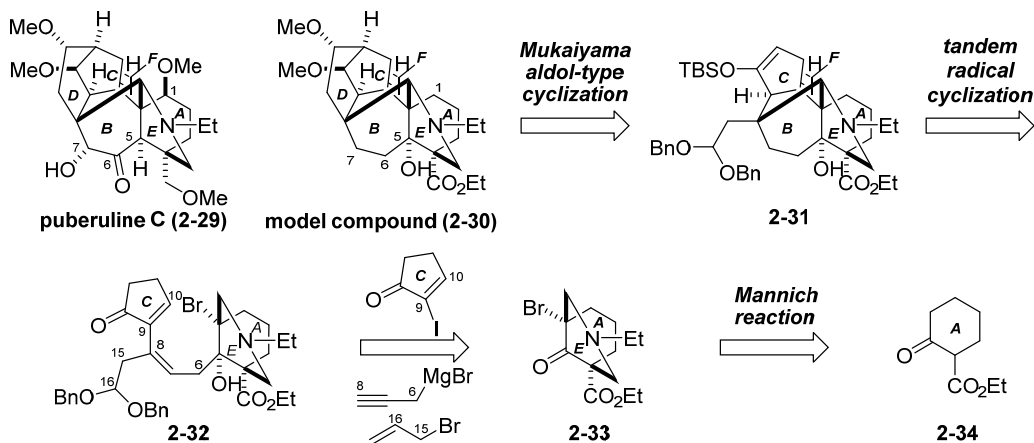
2-9 から、様々な保護基を制御しながら、極めて立体的に混み入った C2, 3 位を化学・立体・位置選択的に官能基化することで、リアノダンジテルペン 2-1-2-6 の網羅的全合成を実現した。これにより、我々が開発した合成戦略の一般性の高さを示した。

本研究成果は、多様なリアノダンジテルペン誘導体の供給を可能とし、リアノダンジテルペンを基盤とした創薬科学研究への展開が期待される。

2-2. プベルリン C の合成研究

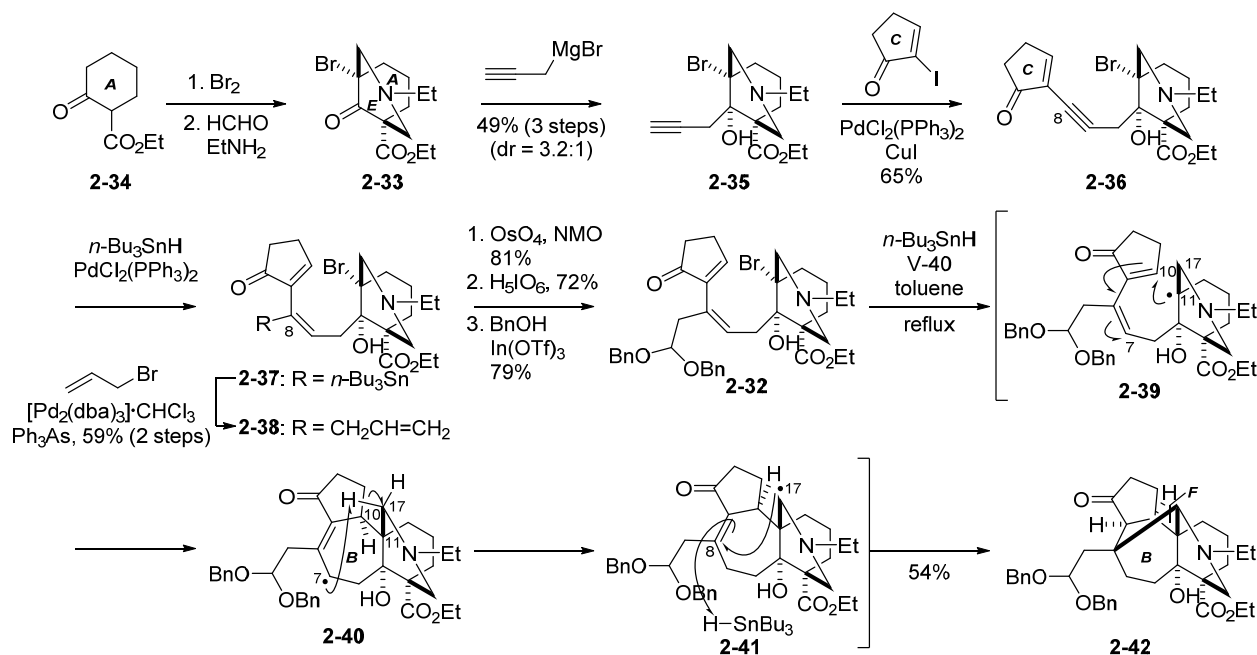
プベルリン C (2-29)は、キンポウゲ科の植物 *Aconitum barbatum* var. *puberulum* から単離された C19-ジテルペンアルカロイドである。2-29 は、高度に縮環した 6 環性骨格上に、3 個の第四級炭素を含む 12 個の連続する不斉中心を有する。その複雑な構造のため、2-29 の全合成は有機合成化学的に極めて挑戦的な課題である。我々は、効率的な 2-29 の骨格構築法の確立を目的とし、モデル化合物 2-30 を合成標的として設定した。2-30 は 2-29 と同一の 6 環性骨格を有し、C1, 5, 6, 7 位の酸化段階が 2-29 と異なる。我々は、タンデムラジカル環化と向山アルドール型環化を鍵反応とすることで 2-30 の効率的合成に成功した。

2-30 の逆合成解析を Scheme 2-4 に示す。6 環性化合物 2-30 は向山アルドール型の環化反応を用いた D 環構築により、5 環性化合物 2-31 から導けると考えた。2-31 の 5 環性骨格は、我々が独自に見出したタンデムラジカル環化を適用することで、3 環性化合物 2-32 から一挙に合成できると予想した。アセタール 2-32 は、C 環および 2 つの炭素鎖の導入を経て、2 環性化合物 2-33 から誘導する計画を立てた。2-33 は Mannich 反応を利用して、シクロヘキサノン 2-34 から導くこととした。



Scheme 2-4. The structure of puberuline C (2-29) and retrosynthetic analysis of model compound 2-30.

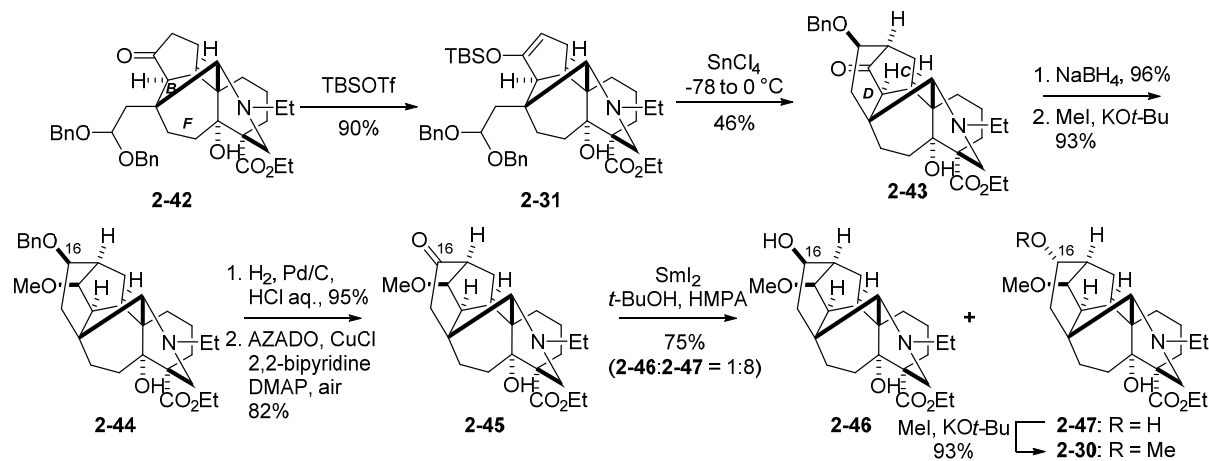
シクロヘキサノン **2-34** から 10 工程の変換により、5 環性化合物 **2-42** を合成した (Scheme 2-5)。まず、**2-34** のケトン α 位を臭素化した後、エチルアミンとホルムアルデヒドを用いた連続 Mannich 反応により、2 環性化合物 **2-33** を合成した。続いて、**2-33** のケトンに対し、プロパルギルマグネシウムブロミドを立体選択的に付加させてアルキン **2-35** とした。**2-35** に対して、菌頭カップリングにより C 環を連結し、3 環性化合物 **2-36** を得た。**2-36** の内部アルキンを位置・立体選択的にヒドロスタニル化し、ビニルスズ **2-37** へ導いた後、Stille カップリングによって、導入した C8 位スタニル基をアリル基へと変換した。トリエン **2-38** の末端二重結合を化学選択的にジヒドロキシ化し、得られたジオールの酸化的開裂により、アルデヒドを合成した。アルデヒドをジベンジルアセタール化することで、環化基質 **2-32** を得た。**2-32** をトルエン中加熱還流下、トリブチルスズヒドリドと **V-40** で処理したところ、タンデムラジカル環化が進行し、5 環性化合物 **2-42** が 54% の収率で得られた。本反応により、2 つの環構造と、2 つの第四級炭素を含む 5 つの立体中心の同時構築に成功した。本反応機構を以下のように推定した。まず、**2-32** から生じた橋頭位ラジカル **2-39** が、分子内のエノンに付加して B 環が形成され、アリルラジカル **2-40** が生じる。次いで、**2-40** の C7 位ラジカルによる C17 位水素原子の引き抜き、すなわち [1,5]-水素移動が進行し、ラジカル **2-41** となる。このラジカルが再び、分子内のエノンに付加することで、F 環が形成され、**2-42** が生成したと考えた。



Scheme 2-5. Synthesis of pentacyclic compound **2-42**.

2-42 から D 環の構築を経て、モデル化合物 **2-30** を合成した(Scheme 2-6)。まず、**2-42** をシリルエノールエーテル化し、**2-31** とした。Lewis 酸を種々検討した結果、**2-31** に対して四塩化スズを作用させた場合に、向山アルドール型の環化反応による D 環構築が進行し、6 環性化合物 **2-43** を合成できることがわかった。以上により、非常に歪みの大きい **2-30** の 6 環性骨格を構築した。次に、CD 環の官能基変換を行った。まず、**2-43** の C 環上のケトンを選択的に還元した後、生じた第 2 級ヒドロキシ基をメチル化することで、**2-44** へ導いた。**2-44** のベンジル基を接触水素化によって除去し、生じた第 2 級ヒドロキシ基を酸化して、**2-45** を合成した。**2-45** のケトンをもヨウ化サマリウムにより還元したところ、C16 位に所望の立体化学を有する **2-46** を得た。最後に、**2-46** の第 2 級ヒドロキシ基をメチル化することで、モデル化合物 **2-30** の合成を完了した。

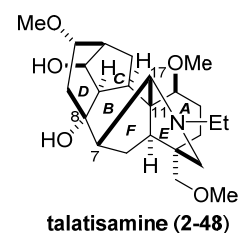
タンデムラジカル環化および向山アルドール型環化を鍵反応として、**2-29** の 6 環性骨格と 10 個の不斉中心を有するモデル化合物 **2-30** を **2-34** から 18 工程で合成した。本合成は、**2-29** の有する 6 環性骨格の構築の初めての成功例である。今後は、開発した本合成法を **2-29** の全合成へ適用する。



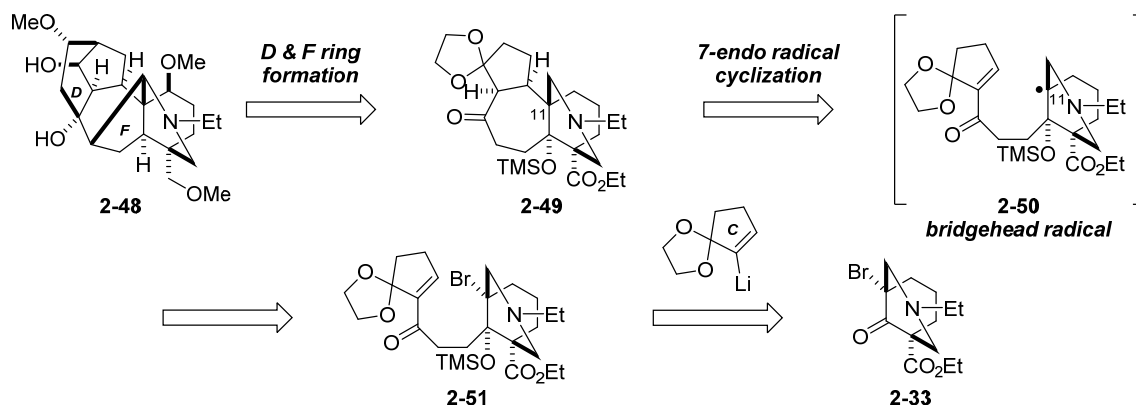
Scheme 2-6. D-ring construction and synthesis of model compound **2-30**.

2-3. タラチサミンの ABCDE 環の合成

タラチサミン(**2-48**)は、電位依存性カリウムチャネル選択的な阻害活性を有する C19-ジテルペンアルカロイドである。プベルリン C と構造は類似しているが、**2-48** は 5 員環である F 環を有する点で、6 員環 F 環を有するプベルリン C と異なる。我々は、プベルリン C の合成で利用した橋頭位ラジカルを異なる反応様式で用いる事で、**2-48** の縮環構造が合成できると考え、研究に着手した。



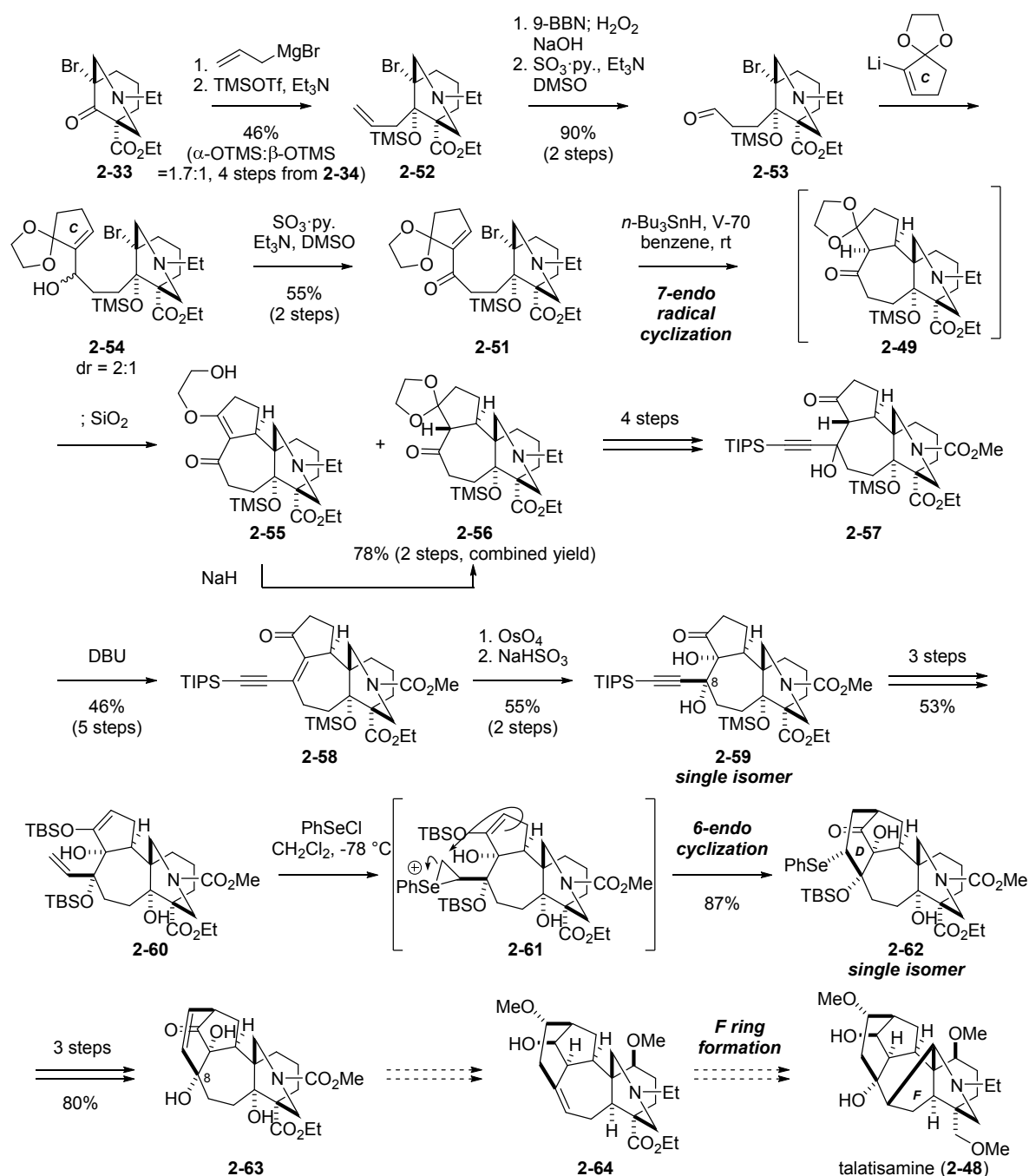
Scheme 2-7 に **2-48** の合成計画を示す。**2-48** の D および F 環は合成の最終段階で構築することとし、4 環性化合物 **2-49** を鍵中間体として設計した。**2-49** が有する 7 員環と立体的に込み入った位置にある C11 位第四級炭素は、橋頭位ラジカル **2-50** の 7-endo ラジカル環化を用いることで合成できると予想した。この場合、分子内に二重結合を 1 つしか有さない **2-51** を中間体として設定することで、プベルリン C の合成研究で確立した連続環化反応を起こすことなく、7 員環の B 環を構築できると予想した。**2-50** の前駆体となる **2-51** は、2 環性化合物 **2-33** より C 環の連結を経て導くこととした。



Scheme 2-7. Synthetic plan of **2-48**.

2-33 のケトンに対してアリルマグネシウムブロミドを付加させた後、生じたヒドロキシ基を TMS エーテルとして保護した(Scheme 2-8)。**2-52** の二重結合をヒドロホウ素化・酸化し、得られた第一級アルコールを酸化することでアルデヒド **2-53** を合成した。**2-53** に対して C 環を付加させてアリルアルコール **2-54** とし、第二級ヒドロキシ基の酸化を経て環化基質 **2-51** を得た。**2-51** をトリブチルスズヒドリドとラジカル開始剤である V-70 で処理すると、予想通り 7-endo ラジカル環化反応が進行し、5/7 員環がシス縮環した 4 環性化合物 **2-49** を与えた。**2-49** はシリカゲルカラムによる精製に対して不安定であり、ケタールの E1cB 脱離により生成するエノール **2-55**、および 5/7 員環がトランス縮環した化合物 **2-56** へと容易に異性化した。**2-55** を水素化ナトリウムで処理して **2-56** へと変換し、**2-51** から 2 工程 78% の収率で **2-56** を得た。以上のように、環化基質を再設計することで目的とした 4 環性化合物の合成に成功した。続いて、D 環の構築に着手した。4 工程にて **2-56** を **2-57** へと変換し、カルボニルβ位にある第三級ヒドロキシ基を塩基性条件で脱離させ、エノン **2-58** を合成した。化学量論量の四酸化オスミウムによって **2-58** の四置換二重結合を立体選択的にオスミウムエステルへと変換した後、亜硫酸水素ナトリウムを用いて加水分解することで、5/7 員環のシス縮環構造と C8 位アルキニル基を有する化合物 **2-59** を単一化合物として得た。**2-59** から 3 工程にて TBS エノールエーテル **2-60** を合成した。**2-60** をフェニルセレンクロリドで処理したところ、TBS エ

ノールエーテル存在下、ビニル基が化学選択的に活性化されて 6-endo 環化が進行し、D 環を有する化合物 **2-62** が単一成績体として得られた。**2-62** を 3 工程にて **2-63** へと変換し、タラチサミンが有する 5 環性骨格の構築に成功した。今後は、**2-63** から **2-64** を合成した後、窒素原子の酸化に続く、aza-Prins 反応によって F 環を構築する。



Scheme 2-8. Synthesis of pentacyclic compound **2-63**.

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、医薬品等の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、これを実現するために天然物の複雑な機能を詳細に理解するこ

とは重要であり、効率的な類縁体合成と機能解析がそのための有効な手段の1つである。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。本年は、強力ながん細胞増殖阻害活性を有するラクアミド **B**、抗菌ペプチドライソシン **E**、イオンチャネル形成ペプチドであるポリセオナミドの類縁体の網羅的合成と機能解析を推進した。以下に、ライソシン **E** およびポリセオナミドについてその詳細を示す。

3-1. ライソシンE類縁体の合成と機能評価

近年、様々な耐性菌の出現が医療現場において問題となっており、交差耐性を生じない新規作用機序を有する抗生物質の開発は創薬上重要な課題である。ライソシン **E** (**3-1**, Figure 3-1)は、*Lysobacter* 属細菌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天然物である。**3-1**はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対して4 $\mu\text{g/mL}$ の最小発育阻止濃度(MIC)で抗菌活性を示す。**3-1**は既存の抗生物質とは異なり、黄色ブドウ球菌の細胞膜に存在し電子伝達系に必須の補酵素であるメナキノン(MK, Figure 3-1)を標的とし、細菌細胞膜破壊活性を有することが明らかにされている。一方で、**3-1**はヒトの電子伝達系で用いられるユビキノロン(UQ, Figure 3-1)とは相互作用しないため、**3-1**の細菌選択性はMKを標的とすることに起因すると考えられている。しかし、**3-1**の強力な抗菌活性発現に重要な構造要件についてはこれまで明らかにされていなかった。そのため、本研究は**3-1**の網羅的な構造活性相関により、作用機序に関連する側鎖官能基を明らかにすることを目的とした。

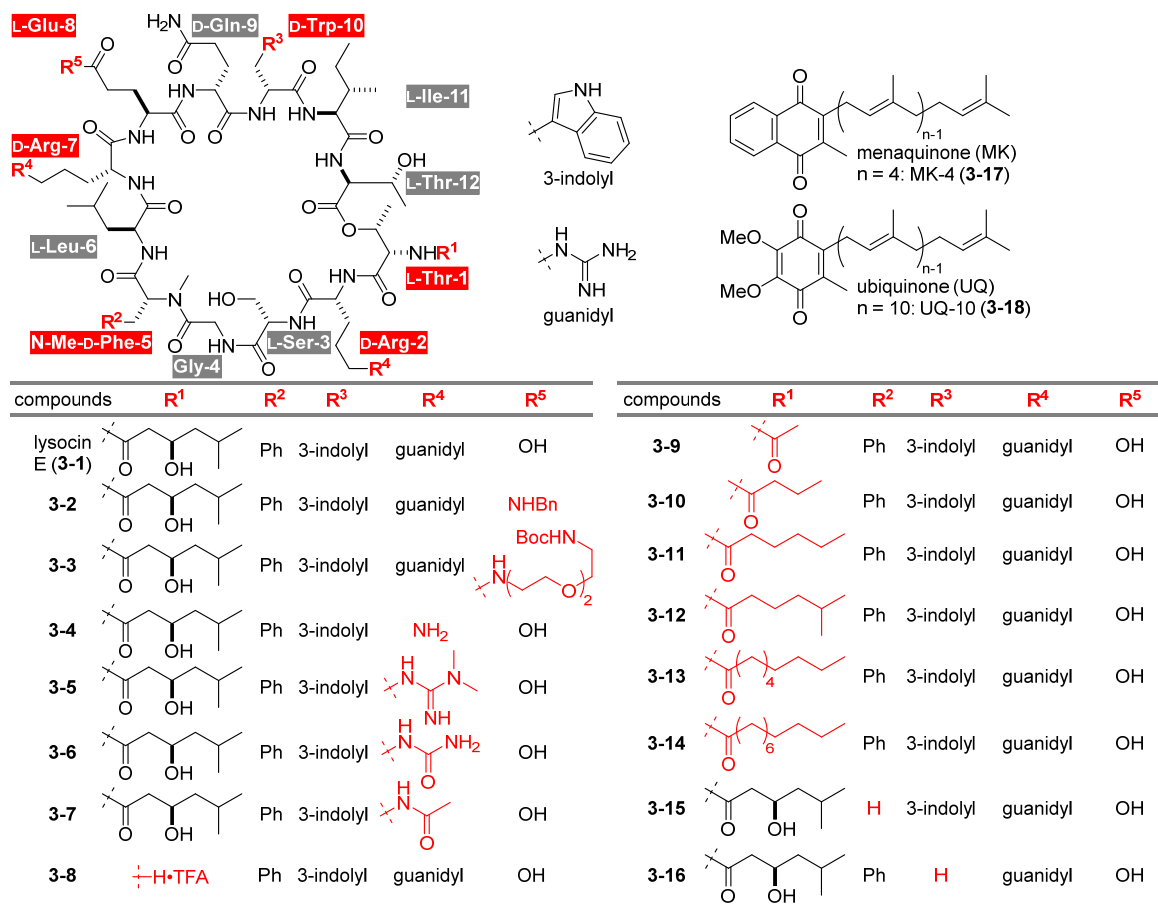


Figure 3-1. Structures of lysocin E (**3-1**), analogues **3-2–3-16**, menaquinone-4 (MK-4, **3-17**), and ubiquinone-10 (UQ-10, **3-18**).

3-1の側鎖官能基の重要性を評価するために、**3-1**の側鎖構造類縁体の設計・合成を行った。設計に先立ち、**3-1**、**MK**、およびリン脂質間に(1)塩基性のアルギニン側鎖グアニジンと酸性のグルタミン酸側鎖カルボン酸またはリン脂質の極性頭部との静電相互作用、(2)フェニルアラニン側鎖ベンゼン環またはトリプトファン側鎖インドール環と、**MK**のナフトキノン環との芳香環相互作用、(3) N末端脂肪酸鎖と**MK**のイソプレレン鎖またはリン脂質脂肪酸鎖との疎水性相互作用の3つの相互作用の存在を仮定した。これらの寄与を評価するために、14種類の類縁体**3-2**–**3-7**および**3-9**–**3-16**を設計した(Figure 3-1)。

多種の誘導体を効率的に得るため、1工程の化学選択的変換により、天然物である**3-1**、アミン体**3-4**、**3-8**、**3-40b**および**3-40c** (Scheme 3-1)から類縁体**3-2**および**3-3**、**3-5**–**3-7**、**3-9**–**3-14**、**3-15**および**3-16**へ誘導することとした。また、Fmoc固相合成戦略の適用により、煩雑な中間体の精製工程を最小限にし、主鎖構造の効率的な構築を実現することを目指した。さらに、化合物**3-25** (Figure 3-2)を固相合成に用いることで、**3-1**および**3-4**のアシル鎖の導入を行った (Scheme 3-1、**3-22**→**3-34a/b**→**3-35a/b**→**3-36a/b**→**3-1**または**3-4**)。一方、固相合成後に脂肪酸鎖を導入するため、化合物**3-30**を固相合成に用いることでエステル結合およびBoc保護アミンを主鎖に導入した(Scheme 3-1、**3-22**→**3-34a**または**3-37**→**3-38a/b**→**3-39a-c**→**3-8**または**3-40b/c**)。これらの合成戦略を適用することで、**3-1**、**3-4**、**3-8**、**3-40b**、および**3-40c**をそれぞれ8.0、6.1、26、6.5および12%の総収率で合成した。続いて、液相での化学選択的変換反応を、合成した無保護ペプチドに対して実施した。PyBOP存在下、**3-1**に**3-41**または**3-42**を縮合させると、それぞれ48および44%の収率でアミド類縁体**3-2**および**3-3**が得られた。また、**3-43**、**3-44**および無水酢酸をそれぞれ**3-4**に作用させることで、ジメチルグアニジン(**3-5**)、ウレア(**3-6**)およびアセチル(**3-7**)類縁体をそれぞれ46、58および27%の収率で得た。さらに、クロロギ酸イソブチルおよびN-メチルモルホリン存在下、**3-45**–**3-51**から調製した活性エステルを**3-8**、**3-40b**および**3-40c**に作用させることで、**3-9**、**3-10**、**3-11**、**3-12**、**3-13**、**3-14**、**3-15**および**3-16**をそれぞれ34、51、29、33、41、25、22および34%の収率で得た。

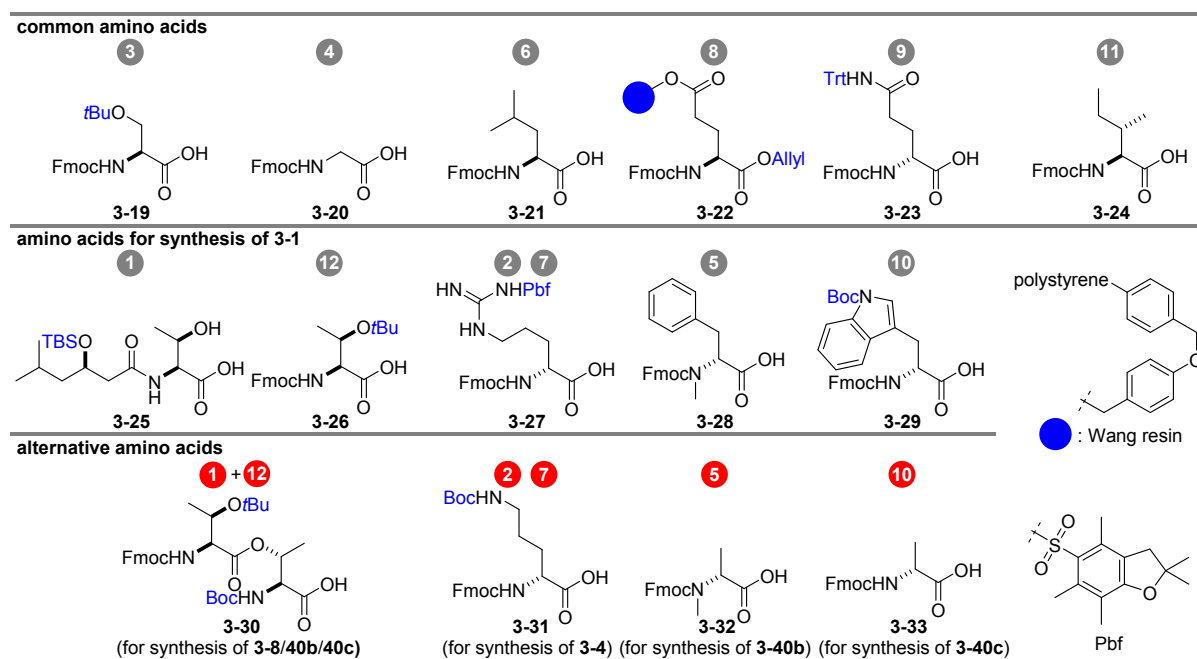
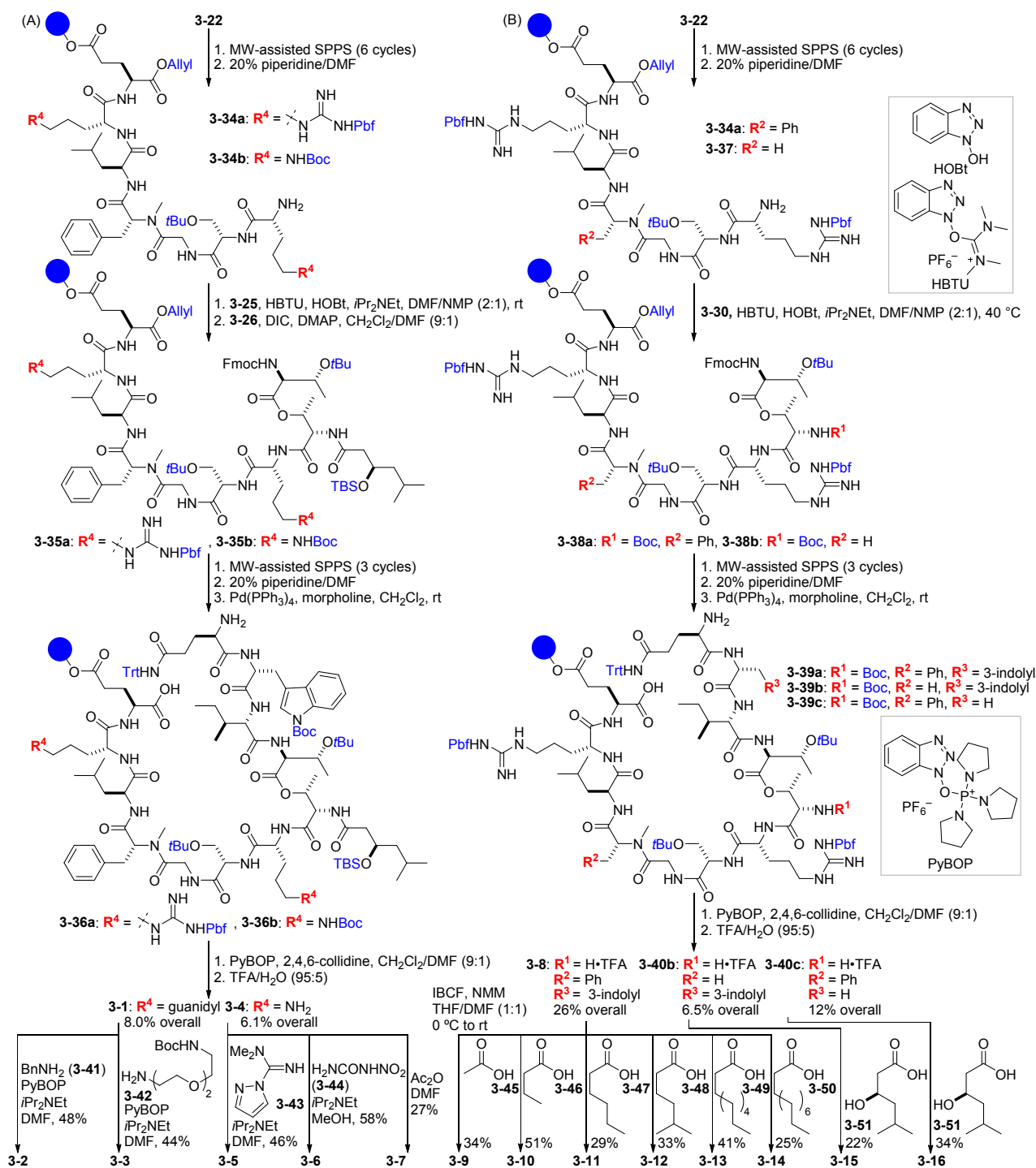


Figure 3-2. Building blocks for total synthesis of **3-1** and analogues **3-2**–**3-16**.



Scheme 3-1. Preparation of **3-1** and analogues **3-2-3-7** and **3-9-3-16**.

続いてMK選択的なりポソーム破壊活性および黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性試験により、**3-1** およびその類縁体の機能を統一的に評価した。MK選択的な膜破壊活性を細菌膜模倣系で評価するため、1.25 mol%のMK-4 (**3-17**)またはUQ-10 (**3-18**)とホスファチジルコリン/ホスファチジルグリセロール(1:1)で構成されるリポソームを調製した。カルボキシフルオレセイン(CF)を蛍光指示薬としてリポソームに封入し、類縁体によって生じた膜破壊活性を、放出により希釈されたCF分子由来の蛍光増大によって評価した。

結果として、大部分の類縁体において**3-17**含有リポソームに対する選択的膜破壊活性が観測された(Table 3-1)。天然物**3-1**は、2.5 μM において62%の膜破壊活性および4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMICを示した。カルボン酸を中性のアミドに変換した**3-2**および**3-3**においては、膜破壊活性(**3-2**: 64%、**3-3**: 93%)および抗菌活性(MIC **3-2**: 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、**3-3**: 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)は低下しなかった。また、塩基性のグアニジンを同じく塩基性のアミン(**3-4**)またはジメチルグアニジン(**3-5**)に置換すると、膜破壊活性(**3-4**: 62%、**3-5**: 55%)および抗菌活性(MIC **3-4**、**3-5**: 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を維持した。一方、中性のウレア(**3-6**)およびアミド(**3-7**)体では、膜破壊活性(**3-6**: 7.4%、**3-7**: 0%)および抗菌活性(MIC **3-6**: 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、**3-7**: 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$)の低下が見られ、塩基性側鎖の重要性を示唆した。C2 (**3-9**)、C4 (**3-10**)、C6 (**3-11**)、C7 (**3-12**)およびC9 (**3-13**)の脂肪酸鎖類縁体は、いずれも同様の膜破壊活性(**3-9**: 51、**3-10**: 48、**3-11**: 65、**3-12**: 62、**3-13**: 42%)を示したが、C11脂肪酸鎖類縁体**3-14**は、より低い膜破壊活

性(20%)を示した。リポソーム実験では顕著な差は見られなかったものの、脂肪酸鎖の炭素鎖長は抗菌活性に影響した(MIC **3-10**–**3-13**: 2–4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、**3-9**: 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、**3-14**: 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。これらの結果は、高い抗菌活性発現にC4–C9の炭素鎖が重要であることを示唆した。ベンゼン環除去体**3-15**は膜破壊活性(10 μM : 65%)および抗菌活性(MIC 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)の低下を示すに留まった。一方で、インドール環除去体**3-16**においては膜破壊活性(10 μM : 0%)および抗菌活性(MIC >128 $\mu\text{g}/\text{mL}$)が完全に失われたことから、**3-1**のインドール環がMK選択的な膜破壊活性および抗菌活性の発現に最も重要であることが強く示唆された。以上の結果は、**3-1**の塩基性のグアニジンおよび疎水性の脂肪酸鎖が、細菌リン脂質の酸性極性頭部および疎水性脂肪酸鎖とそれぞれ相互作用すること、またMKの電子不足なナフトキノン環と**3-1**の電子豊富なインドール環が芳香環相互作用を生じることで**3-1**-MK複合体を形成し、細菌膜の傷害を引き起こすことを示唆した。

3-2. ポリセオナミド類縁体の合成と機能評価

ポリセオナミド B (**3-52**、Figure 3-3)は48のD体・L体のアミノ酸残基が交互に配列する巨大ペプチド天然物であり、高度にメチル化・酸化された特異な側鎖構造を有する。**3-52**は、長さ4.5 nm、内径0.4 nmの β^3 ヘリックスを形成することが知られている。また、1価カチオンが通過するイオンチャンネルとして機能し、P388マウス白血病細胞に対して非常に強力な細胞毒性(IC₅₀ = 0.098 nM)

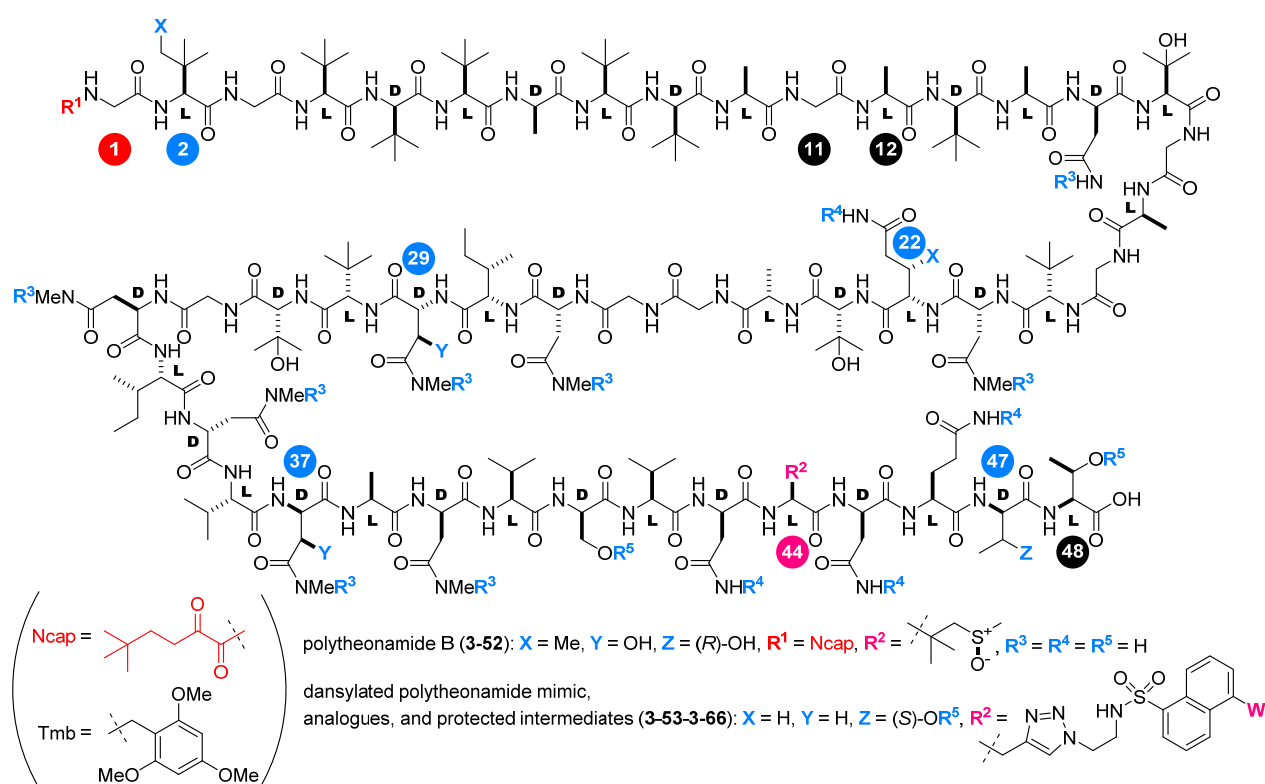
Table 3-1. Membrane-disrupting and antimicrobial activities of the natural **3-1**, analogues **3-2**–**3-7** and **3-9**–**3-16**.

compounds	membrane disruption [%]				MIC [$\mu\text{g}/\text{mL}$] ^[b]
	1.25 mol% 3-17		1.25 mol% 3-18		
	2.5 μM ^[a]	10 μM ^[a]	2.5 μM ^[a]	10 μM ^[a]	
3-1	62		1.0		4
3-2	64		0		4
3-3	93		0		2
3-4	62		2.2		4
3-5	55		5.1		4
3-6	7.4		0.9		8
3-7	0	9.3	0	0	16
3-9	51		0		16
3-10	48		0		4
3-11	65		0		2
3-12	62		0		4
3-13	42		0.7		4
3-14	20		0		32
3-15	0.8	65	0	0	8
3-16	0	0	0	0	>128

[a] Final concentration of peptides. [b] Minimal concentration required to inhibit cell growth of methicillin-susceptible *S. aureus*.

を示す。我々はこれまでに **3-52** の特異な生物活性を模倣し、より簡便な合成と分子機能解析を可能とする目的で、ポリセオナミド模倣ペプチド **3-53** (Figure 3-3) の合成・機能解析研究を実施している。合成した **3-53** は、ポリセオナミド **B** と同様のイオンチャネル機能とマウス白血病細胞に対する細胞毒性を示した一方で、細胞毒性は **3-52** の 1/120 に減弱した。本研究は **3-52** の有する生物活性を構造改変により増強することを目的として実施した。

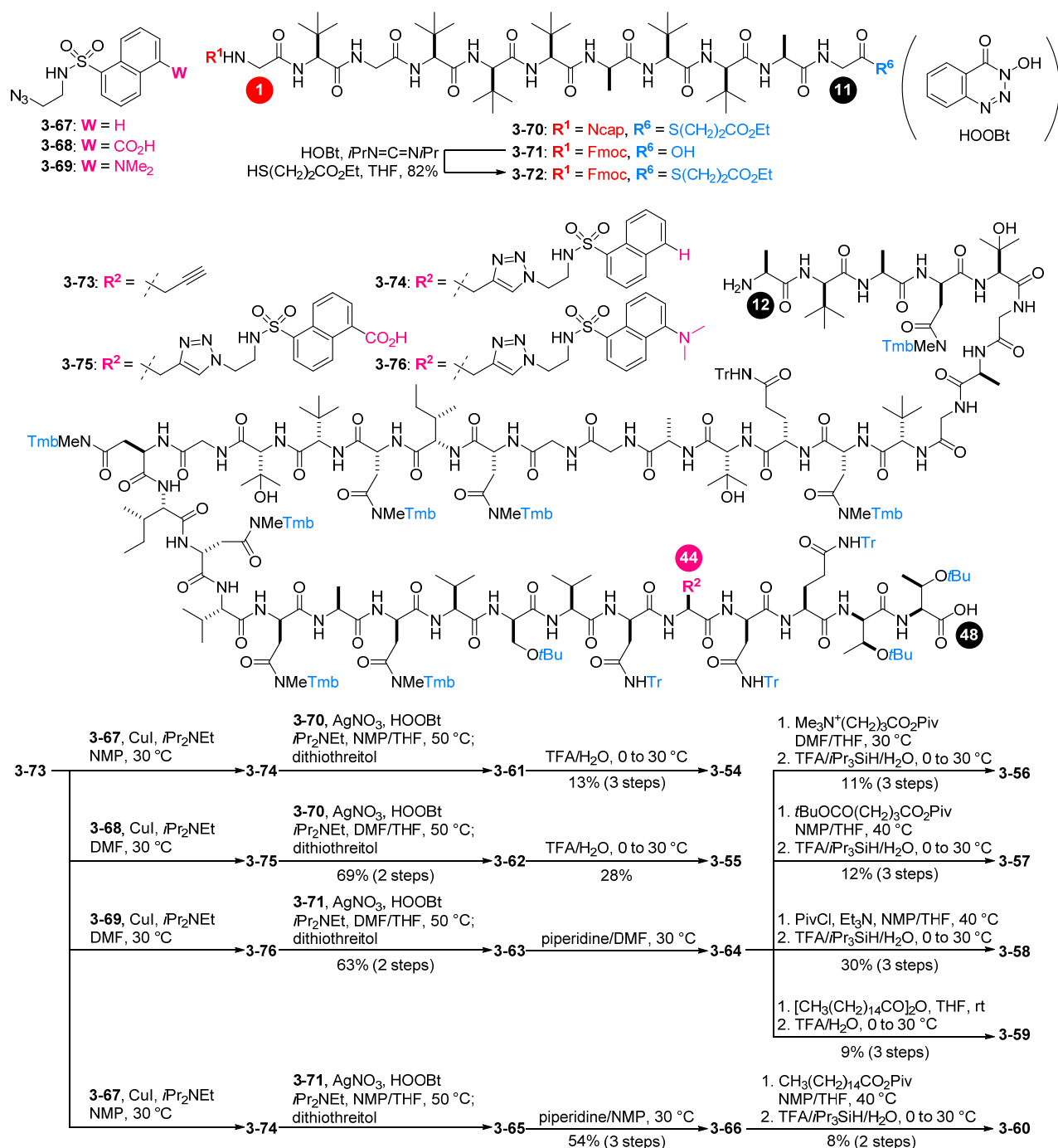
イオン透過活性と細胞毒性という **3-53** の 2 つの機能に着目し、イオン透過活性が細胞毒性を規定すると予想した。ここで、イオン透過活性に影響を及ぼす要因として、疎水性により規定される脂質膜中のペプチド濃度とヘリックスの形成するポアにより規定される単一チャネルコンダクタンスの 2 つを想定し、構造改変によってこれらを制御することとした。構造改変部位として、ヘリックスポア近傍に存在する N 末端および第 44 残基側鎖を選択し、7 つの類縁体 **3-54**–**3-60** を設計した。



compounds	R^1	W	R^3	R^4	R^5
dansylated polytheonamide mimic					
3-53	Ncap	NMe ₂	H	H	H
newly synthesized analogues					
3-54	Ncap	H	H	H	H
3-55	Ncap	CO ₂ H	H	H	H
3-56	Me ₃ N ⁺ (CH ₂) ₃ CO	NMe ₂	H	H	H
3-57	HOCO(CH ₂) ₃ CO	NMe ₂	H	H	H
3-58	(CH ₃) ₃ CCO (Piv)	NMe ₂	H	H	H
3-59	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	NMe ₂	H	H	H
3-60	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H	H	H
protected intermediates					
3-61	Ncap	H	Tmb	Tr	tBu
3-62	Ncap	CO ₂ H	Tmb	Tr	tBu
3-63	Fmoc	NMe ₂	Tmb	Tr	tBu
3-64	H	NMe ₂	Tmb	Tr	tBu
3-65	Fmoc	H	Tmb	Tr	tBu
3-66	H	H	Tmb	Tr	tBu

Figure 3-3. Structures of polytheonamide B (**3-52**), dansylated polytheonamide mimic **3-53**, analogues **3-54**–**3-60**, and protected intermediates **3-61**–**3-66**.

具体的には、物理化学的特性を変化させるため、**3-53** の第 44 残基側鎖ダンシル基上のジメチルアミノ基を水素またはカルボン酸にそれぞれ置換した類縁体 **3-54** および **3-55**、**3-53** の N 末端にアンモニウムカチオン、カルボン酸、ピバロイル基またはパルミトイル基をそれぞれ導入した類縁体 **3-56–3-59** を設計した。さらに、**3-52** の第 44 残基側鎖ダンシル基上のジメチルアミノ基を水素に、N 末端をパルミトイル基に置換した類縁体 **3-60** を二箇所同時改変体として設計した。



Scheme 3-2. Total synthesis of analogues **3-54–3-60**.

これら類縁体を固相合成と液相合成を組み合わせた統一的合成戦略により構築した(Scheme 3-2)。まず、Huisgen 環化を用いてフラグメント **3-74–3-76** を調製した。第 44 残基側鎖改変体 **3-54** および **3-55** は、アミン **3-74** または **3-75** を硝酸銀を用いてチオエステル **3-70** と縮合し、脱保護することでそれ

ぞれ合成した。また、**3-76** を硝酸銀を用いて **3-71** と縮合し、N 末端の Fmoc 基を除去することで N 末端改変体の共通中間体 **3-64** を得た。このアミン **3-64** に対し、酸無水物または酸塩化物を用いてアシル化し、脱保護することで N 末端改変体 **3-56–3-59** をそれぞれ合成した。二箇所同時改変体 **3-60** は、**3-74** を硝酸銀を用いて **3-71** と縮合し、N 末端の Fmoc 基を除去した中間体 **3-66** に対し、対応する酸無水物を用いてアシル化し、脱保護することで合成した。

3-53–3-60 の疎水性、単一チャンネルコンダクタンス、リポソームを用いた H^+/Na^+ 透過活性、P388 に対する細胞毒性をそれぞれ評価した (Table 3-2)。**3-53–3-60** の疎水性を $\text{Log}D_{7.4}$ 値により評価したところ、これらは 3.14–5.60 の値を示し、構造改変により疎水性が大きく変化することが明らかとなった。一方で、**3-53–3-60** の単一チャンネルコンダクタンスは同様の値を示し、**3-53–3-60** の形成するポアの性質は変化しないことが示唆された。また、**3-53–3-60** のリポソーム中の H^+/Na^+ 透過活性は 9–55% まで大きく変化し、疎水性と相関が見られた。さらに、**3-53–3-60** の細胞毒性 (IC_{50}) は、0.16–107 nM の幅を持ち、 H^+/Na^+ 透過活性との相関が認められた。以上より、分子の疎水性により変化する脂質二重膜中のペプチド濃度が H^+/Na^+ 透過活性を規定し、これにより細胞毒性が制御されることが示唆された。また、N 末端および 44 残基側鎖に疎水性官能基を導入した **3-60** は、**3-52** と同等の強力な細胞毒性 ($IC_{50} = 0.16$ nM) を示した。この結果は、ポリセオナミドの有する多様な機能を構造改変により制御するための設計原理に関わる示唆として重要である。

Table 3-2. $\text{Log}D_{7.4}$, proton conductance, H^+/Na^+ transport, and cytotoxicity values of peptides **3-52–3-60**.

compounds	$\text{Log}D_{7.4}$ ^[a]	conductance (pS) ^[b]		H^+/Na^+ transport (%) ^[c]	cytotoxicity/ IC_{50} (nM) ^[d]
		γ_+	γ_-		
3-52	5.22	163	96.8	48	0.098
3-53	4.91	74.7	69.5	45	12
3-54	5.55	75.8	65.6	53	0.54
3-55	4.89	72.1	69.4	40	6.3
3-56	3.14	64.0	61.8	9	83
3-57	3.75	72.2	80.3	11	107
3-58	3.83	74.7	69.3	21	26
3-59	5.56	72.6	58.2	51	0.84
3-60	5.60	83.1	82.6	55	0.16

学 術 論 文

- 1) M. Nagatomo, K. Hagiwara, K. Masuda, M. Koshimizu, T. Kawamata, Y. Matsui, D. Urabe, M. Inoue, "Symmetry-Driven Strategy for the Assembly of the Core Tetracycle of (+)-Ryanodine: Synthetic Utility of a Cobalt-Catalyzed Olefin Oxidation and α -Alkoxy Bridgehead Radical Reaction," *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 222-229.
- 2) K. Masuda, M. Koshimizu, M. Nagatomo, M. Inoue, "Asymmetric Total Synthesis of (+)-Ryanodol and (+)-Ryanodine," *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 230-236.
- 3) M. Koshimizu, M. Nagatomo, M. Inoue, "Unified Total Synthesis of 3-*epi*-Ryanodol, Cinnzeylanol, Cinnacassols A and B, and Structural Revision of Natural Ryanodol and Cinnacasol," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2493-2497.
- 4) A. Hayata, H. Itoh, S. Matsutaka, M. Inoue, "Dual Chemical Modification of a Polytheonamide Mimic: Rational Design and Synthesis of Ion-Channel-Forming 48-mer Peptides with Potent Cytotoxicity," *Chem.*

Eur. J. **2016**, *22*, 3370-3377.

- 5) F. Zhao, X. Li, L. Jin, F. Zhang, M. Inoue, B. Yu, Z. Cao, "Development of a Rapid Throughput Assay for Identification of hNa_v1.7 Antagonist Using Unique Efficacious Sodium Channel Agonist, Antillatoxin," *Mar. Drugs* **2016**, *14*, 36.
- 6) K. Hagiwara, T. Tabuchi, D. Urabe, M. Inoue, "Expeditious Synthesis of the Fused Hexacycle of Puberuline C via a Radical-Based Cyclization/translocation/cyclization Process, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4372-4378.
- 7) K. Masuda, M. Nagatomo, M. Inoue, "Chemical Conversion of Ryanodol to Ryanodine," *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 865-873.
- 8) D. Kamimura, M. Nagatomo, D. Urabe, M. Inoue, "Expanding the Scope of Et₃B/O₂-Mediated Coupling Reactions of O,Te-Acetal," *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7839-7848.
- 9) H. Mutoh, Y. Sesoko, T. Kuranaga, H. Itoh, M. Inoue, "The Total Synthesis and Functional Evaluation of Fourteen Stereoisomers of Yaku'amide B. The Importance of Stereochemistry for Hydrophobicity and Cytotoxicity," *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4199-4204.
- 10) T. Tabuchi, D. Urabe, M. Inoue, "Construction of the Fused Pentacycle of Talatisamine via a Combination of Radical and Cationic Cyclizations," *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10204-10213.
- 11) S. Matsumura, Y. Matsui, M. Nagatomo, M. Inoue, "Stereoselective Construction of *Anti*- and *Syn*-1,2-diol Structures via Decarbonylative Radical Coupling of α -Alkoxyacyl Tellurides," *Tetrahedron* **2016**, *32*, 4859-4866.
- 12) T. Kaji, M. Murai, H. Itoh, J. Yasukawa, H. Hamamoto, K. Sekimizu, M. Inoue, "Total Synthesis and Functional Evaluation of Fourteen Derivatives of Lysocin E: Importance of Cationic, Hydrophobic, and Aromatic Moieties for Antibacterial Activity," *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16912-16919.
- 13) D. K. Inaoka, M. Iida, T. Tabuchi, T. Honma, N. Lee, S. Hashimoto, S. Matsuoka, T. Kuranaga, K. Sato, T. Shiba, K. Sakamoto, E. O. Balogun, S. Suzuki, T. Nara, J. R. Rocha, C. A. Montanari, A. Tanaka, M. Inoue, K. Kita, S. Harada, "The Open Form Inducer Approach for Structure-Based Drug Design," *PLOS ONE* **2016**, *11*, e0167078.

総説・著書

- 1) D. Urabe, T. Asaba, M. Inoue, "Asymmetric Total Synthesis of Crotophorbolone: Construction of the 5/7/6-Fused Ring System via an α -Alkoxy Bridgehead Radical Reaction," *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 1137-1144.
- 2) 長友優典, 井上将行, "リアノジン類の統一的全合成-多様性を志向した共通中間体の設計戦略," *化学* **2016**, *71* (4), 47-48.

受賞

- 1) 井上将行, Asian Core Program Lectureship Award 2016 (Thailand and Taiwan)
- 2) 浅羽太郎(博士課程3年), "チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究"
日本薬学会第136年会学生優秀発表賞
- 3) 萩原浩一(博士課程2年), "Synthetic Study of Puberuline C"

6th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (JICCEOCA-6)
Poster Presentation Award

- 4) 廣瀬哲(修士課程1年), “チグリアン・ダフナンジテルペン類の合成研究”
第71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, "Total Synthesis and Biological Evaluation of Peptide Natural Products," The 8th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Biomolecule-Based Medicinal Science: Featuring Mid-Size Drugs, Center for Learning and Innovation, Takeda Pharmaceutical Company, Ltd., Osaka, Japan, January 21, 2016
- 2) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," (ACP Lectureship), Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China, May 23, 2016.
- 3) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," (ACP Lectureship), The University of Hong Kong, Hong Kong, China, May 24, 2016.
- 4) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," (ACP Lectureship), Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong, China, May 25, 2016.
- 5) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," The 1st PKU-WuXi AppTec Symposium of Organic Chemistry, Peking University, Beijing, China, October 22, 2016.
- 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5回 慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム, 有機合成化学—効率化と環境調和性—, 慶應義塾大学(神奈川県, 横浜市), 2016年3月14日
- 7) 井上将行, "ペプチド系天然物中分子の合成・機能・活性," 日本化学会第96春季年会 反応集積化による生体機能中分子の効率合成, 同志社大学(京都府, 京田辺市), 2016年3月27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," 天然物談話会, 東映ホテル(新潟県, 南魚沼郡, 湯沢町), 2016年7月8日
- 9) 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, 日本化学会館(東京都, 千代田区), 2016年10月7日
- 10) 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," 長崎大学(長崎県, 長崎市), 2016年11月11日
- 11) 占部大介, "ラジカル反応を基盤としたチグリアン・ダフナンジテルペン類の合成戦略," 日本薬学会第136年会シンポジウム 天然物ケミカルバイオロジー(4): 天然物合成とケミカルバイオロジー, パシフィコ横浜(神奈川県, 横浜市), 2016年3月29日
- 12) 占部大介, "タンデムラジカル環化を用いたプベルリンCの合成研究," 日本薬学会第60回関東支部若手シンポジウム, 東京大学(東京都, 文京区), 2016年9月17日
- 13) 長友優典, "リアノダンジテルペンの網羅的全合成," 有機合成化学協会関東支部若手セミナー, 東京大学(東京都, 文京区), 2016年7月30日