

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23681045

研究課題名(和文) 海洋シアノバクテリア由来マクロリドの統一的全合成と包括的構造活性相関解析

研究課題名(英文) Unified Total Synthesis and Structure-Activity Relationships of Marine Macrolide Natural Products of Cyanobacteria Origin

研究代表者

不破 春彦 (Fuwa, Haruhiko)

東北大学・生命科学研究科・准教授

研究者番号：90359638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円、(間接経費) 6,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、海洋シアノバクテリアが生産するマクロリド天然物の統一的全合成戦略の開発とその構造活性相関解析への応用を行った。すなわち、ネオペルトリドやリングピヤロシドBなどのマクロリド天然物の高効率的全合成法を基盤として、多様な構造類縁体の合成と生物活性評価を行い、細胞増殖阻害作用の発現に重要な構造因子を特定したほか、構造単純化した類縁体を合理的に創出することに成功した。また異なるマクロリド天然物の部分構造を組み合わせたキメラ化合物の設計・合成を行い、生物活性評価を実施することで、マクロリド天然物が新規な細胞増殖阻害剤の創出に向けた有用な構造モチーフを提供する可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：This project pursued unified total synthesis and structure-activity relationships of marine macrolide natural products of cyanobacteria origin. Our concise synthesis of neopeltolide, a highly potent antiproliferative macrolide, enabled us to elucidate its pharmacophoric structural elements required for potent activity. Several truncated neopeltolide analogues with nanomolar activity were successfully designed on the basis of our pharmacophore model. Concise total synthesis of lyngbyaloside B, a moderately cytotoxic macrolide glycoside, and its 13-demethyl analogue was also achieved. Design, synthesis, and biological evaluation of chimeric macrolides were undertaken to show that polyketide macrolides offer unique structural motifs useful for the development of novel antiproliferative agents.

研究分野：天然物有機化学

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：海洋天然物 全合成 構造活性相関 生物活性分子の設計 細胞増殖阻害 ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

海洋に棲息するシアノバクテリアが生産する二次代謝産物(天然物)には、顕著な細胞増殖阻害作用や殺細胞作用を示す化合物が多数見出されている。これらシアノバクテリア由来の天然物は、特異な分子構造と強力な生物活性から、生体分子の機能解析・制御を目的としたケミカルバイオロジーや、抗悪性腫瘍剤等の創薬への応用が期待される。しかし多くの場合、これら天然物は極微量成分であるため、十分な試料の確保が困難であり、詳細な構造活性相関解析及び作用解析の妨げとなっている。したがって、海洋シアノバクテリア由来天然物の効率的かつ柔軟な全合成法の開発が重要と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、顕著な細胞増殖阻害作用あるいは殺細胞作用を示す、海洋シアノバクテリア由来のマクロリド天然物数種について、その効率的かつ柔軟な全合成法を開発することとした。これにより天然から安定供給困難な微量成分を合成化学的に取得するだけでなく、全合成法の応用により人工的に構造改変した類縁化合物を自在に設計・合成することが可能となる。

次に、天然物及び構造改変体の細胞増殖阻害作用を評価することで、構造活性相関の精密解析を行い、天然物の活性発現に必要な構造因子を特定することを目的とした。これにより、天然物の構造を単純化した類縁化合物や、作用解析等のケミカルバイオロジー研究で重要なツールとなる各種標識化合物の合理的設計が可能になる。

本研究では並行して、異なる天然物の部分構造を組み合わせたキメラ化合物の設計・合成・生物活性評価を実施し、天然物の構造モチーフを基盤とした新規細胞増殖阻害剤の創出を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 海洋シアノバクテリア由来マクロリド天然物の全合成法の開発：本研究では、ジャマイカ沖深海に棲息する Neopeltidae 科海綿より単離された neopeltolide と、パラオで採取したシアノバクテリア *Lyngbya* sp. から単離された lyngbyaloside B の全合成研究を実施した。Neopeltolide は 14 員環マクロラクトン骨格に特異なオキサゾール含有側鎖を配した天然物で、類縁化合物として leucascandrolide A が知られる。一方、lyngbyaloside B は 14 員環マクロラクトン骨格にラムノースが配糖した天然物で、数種の同族体のほか類縁化合物として lyngbouilloside や auriside A 及び B が知られる。これら構造的特徴から neopeltolide 及び lyngbyaloside B の全合成法を開発すれば、その他の天然物や類縁化合物の合成にも応用できるものと考えた。

我々のグループでは既にオレフィンメタセシス反応を駆使した neopeltolide の高効率

的全合成法を開発しており、本全合成法をまず人工類縁化合物 8,9-dehydroneopeltolide (8,9-DNP) 及びその立体異性体ライブラリーの構築へ応用した。8,9-DNP は我々のグループで天然物と同等もしくはそれ以上の細胞増殖阻害作用を示すことを見出した化合物である。併せて、lyngbyaloside B の人工類縁体 13-demethyllyngbyaloside B にも、オレフィンメタセシス反応を基盤とする全合成戦略を適用した。

Lyngbyaloside B はアシル化された第三級アルコールを含む 14 員環マクロラクトン骨格を構造的特徴とし、その全合成が未だ報告例がないことから分かるように困難を極める。本天然物の全合成においては、反応性が極めて低い第三級アルコールのアシル化と大環状骨格構築法を種々検討した。

(2) Neopeltolide の精密構造活性相関解析及び構造単純化：大環状骨格を有する天然物は、骨格内に回転可能な単結合を多数含むため、溶液中で多数の配座異性体の平衡混合物として存在しうる。このため大環状骨格に含まれる不斉中心の立体配置が、分子の三次元形状や立体配座の動的挙動に複雑に影響をおよぼし、分光学や計算化学による立体配座解析を困難にする。そこで本研究では、neopeltolide の人工類縁化合物 8,9-DNP について 16 種類の立体異性体をライブラリー化し、その細胞増殖阻害作用を評価することで、neopeltolide の立体構造活性相関を包括的に解析することとした。またオキサゾール含有側鎖の構造活性相関は、二重結合及び末端カルバメート基に限定して解析することとした。以上の結果を総合して neopeltolide の活性発現に必要な構造因子を特定し、天然物の構造を合理的に単純化した類縁化合物の設計・合成へと展開した。

(3) 天然物のキメラ化合物の設計・合成・生物活性評価：新しい生体機能分子の設計・合成はケミカルバイオロジーや創薬科学領域において重要な課題である。本研究では、生体機能分子の設計にあたり、天然物の部分構造が有用な構造素子になりうるかを検討することとした。我々のグループで既に合成法を確立した天然物の部分構造を活用し、それらを適宜組み合わせることで、天然物様化合物を設計・合成し、その生物活性を評価した。

4. 研究成果

(1) 8,9-DNP 立体異性体ライブラリーの構築と評価、ファーマコフォアモデルの確立及び構造単純化類縁体の合理的創出：本研究では、天然物と同等もしくはそれ以上の強力な細胞増殖阻害作用を示す 8,9-DNP について、その立体異性体ライブラリーを構築、評価することで、neopeltolide の大環状骨格部分の構造活性相関を精密に解析することに成功した。すなわち、テトラヒドロピラン環を含む

C1-C8 部分構造と C9-C16 部分構造についてそれぞれ立体異性体を調製し、これらをエステル化反応により連結後、閉環メタセシス反応により大環状骨格を構築し、最後にオキサゾール含有側鎖を導入する液相パラレル合成を実施することで、8,9-DNP の 16 種類の立体異性体を効率的に取得した。続いて、各立体異性体について、ヒト肺腺がん細胞 A549 細胞、ヒト乳腺がん細胞 MCF-7 細胞、ヒト繊維肉腫細胞 HT-1080 細胞及びマウス白血病細胞 P388 細胞に対する細胞増殖阻害活性を WST-8 assay により評価し、構造活性相関を解析した。その結果、neopeltolide の強力な細胞増殖阻害作用の発現には、オキサゾール含有側鎖がテトラヒドロピラン環に対しアキシャル配向していることと、C13 位から伸びるノルマルプロピル基が重要であることが明らかとなった。また、C11 位及び C13 位の不斉中心の立体配置は、C13 位ノルマルプロピル基の配向を制御するために重要であることも示唆された。これら立体異性体ライブラリーの評価から導出された構造活性相関を裏付けるために、C9、C11 及び C13 位の置換基を省略した構造改変体を実際に合成、評価した。その結果、C9 及び C11 位置換基を持たない構造改変化合物 11-demethoxy-9-demethylneopentolide は天然物とほぼ同等の活性を維持していたことから、これら置換基が活性発現に必須ではないことが分かった。一方、さらに C13 位ノルマルプロピル基を省略した構造改変体の活性は 1/100 以下に低下したことから、C13 位ノルマルプロピル基はナノモル濃度で細胞増殖阻害作用を示すために不可欠であることが示された。

次にオキサゾール含有側鎖の構造活性相関を解析した。既に他グループによる先行研究でオキサゾール環の重要性が示されているため、本研究では側鎖に含まれる二つの二重結合及び末端カルバメート基に焦点を絞った。この過程で、効率的に構造改変化合物を取得する目的で、文献公知のオキサゾール含有側鎖の合成法を改良し、鈴木-宮浦反応を用いる新規合成法を開発した。合成した種々の構造改変化合物の A549 細胞及び PANC-1 細胞に対する細胞増殖阻害活性を評価した結果、C19-C20 及び C26-C27 二重結合と末端カルバメート基はいずれも強力な活性発現に必須であることが明らかとなった。

以上を総合し、我々は neopeltolide の細胞増殖阻害作用に必須の構造因子を全て特定することに成功し、これをもとにファーマコフォアモデルを提唱した。さらに本研究の成果をもとに、天然物の大環状骨格構造を省略した化合物を合理的に設計・合成した。構造単純化した類縁化合物が A549 細胞に対しナノモル濃度で増殖阻害活性を示したことから、我々の提唱するファーマコフォアモデルの実用性を明らかとした。

(2) 8,9-DNP の生物活性評価及び作用解析：本研究では 8,9-DNP を 100 ミリグラムオーダーで全合成することに成功したので、本化合物の詳細な生物活性評価及び作用解析研究を実施した。Kozmin らは neopeltolide がミトコンドリア複合体 III をターゲットとすることを先行研究で明らかにしているが、詳細な作用機序は未解明である。

我々は neopeltolide や 8,9-DNP の培養ヒトがん細胞に対する増殖阻害作用は、ミトコンドリアにおける ATP 生産阻害によるエネルギーストレスに起因すると考え、検討を行った。その結果、8,9-DNP はヒト白血病細胞 HL-60 細胞に対し、解糖系阻害剤 2-deoxy-D-glucose (10 mM) を添加した通常培地中及びグルコース欠乏培地中で選択的にアポトーシスを誘導することを明らかとした。すなわち、蛍光顕微鏡による形態観察では核の顕著な断片化が確認されたほか、核酸電気泳動実験ではアポトーシスに特徴的な DNA ラダー現象が観察され、これらの現象は caspase 阻害剤 Z-VAD-fmk 添加により抑制された。また、8,9-DNP をグルコース欠乏培地中で作用させた HL-60 細胞を分画し、細胞質画分についてイムノプロット解析をしたところ、ミトコンドリアから細胞質へのシトクロム c の漏出が確認された。さらに全細胞抽出液のイムノプロット解析では、procaspase-3 の減少と PARP の断片化が確認された。以上の結果から、8,9-DNP はエネルギーストレス条件下の HL-60 細胞に対しアポトーシス性細胞死を誘導すると結論づけた。しかし興味深いことに、8,9-DNP は HL-60 細胞に対しグルコース欠乏培地中 24 時間培養すると、Z-VAD-fmk 共存下であっても細胞死を誘導することが分かった。この結果はカスパーゼ依存性プログラム細胞死 (アポトーシス) 以外にも細胞死を誘導するメカニズムが作動していることを示唆する。より詳細な作用解析研究は今後の課題である。

(3) Lyngbyalose B 提出構造式の全合成：本天然物は、大環状骨格内にアシル化された第三級アルコールを含む。一般的に第三級アルコールは立体障害が原因で非常に求核性が低く、アシル化が困難である。

そこで本研究ではこの問題を回避しつつ全合成へ向けた知見を集積する目的で、人工類縁化合物 13-demethyllyngbyalose B を最初のターゲットとした。本類縁化合物の全合成には、neopeltolide 全合成と同様に閉環メタセシス反応を鍵工程とする合成戦略を採用した。すなわち、C1-C8 部分構造と C9-C16 部分構造をそれぞれ合成した後、エステル化により連結し、閉環メタセシス反応により大環状骨格を構築した。続いて Stille 型反応によりプロモジエン側鎖を、ラムノースユニットを Schmidt グリコシル化によりそれぞれ立体選択的に導入し、全合成を達成した。合成した類縁化合物のヒト口腔類上皮がん細胞 KB

細胞に対する増殖阻害作用は天然物の 1/6 程度であった。

つぎに天然物の全合成に着手したが、予想通り C13 位の第三級アルコールのアシル化は困難を極めた。C1–C8 部分構造と C9–C16 部分構造の連結を、山口法、椎名法、Trost–北法、正宗法及び Keck 法で検討したが、いずれも全く反応が進行しないか、痕跡量程度の生成物を与える程度であった。部分構造連結を伴う分子間アシル化が困難であったため、部分構造を Julia–Kocienski 反応で連結した後での分子内アシル化も検討したが、問題解決には至らなかった。最終的に、アシルケテンを活性中間体とする分子内アシル化を検討した。本手法は、Hoye や Cossy らが lyngbyalioside B と類似した化合物を用いてその実効性を報告しており、我々の系でも目的の 14 員環マクロラクトン骨格を高収率にて構築することに成功した。続いて、プロモジエン側鎖の立体選択的導入及び Schmidt グリコシル化を経て、lyngbyalioside B 提出構造式の最初の全合成を達成した。しかし、合成品の NMR スペクトルデータは天然標品のそれとは一致しなかった。合成品の ¹H NMR スペクトルは室温にて一部広幅化が観察され、NMR タイムスケールで遅い配座交換が起きていることを示唆した。本天然物の全立体構造の決定は、今後の研究の課題である。

(4) 天然物のキメラ化合物の設計・合成・生物活性評価：本研究では、14 員環マクロリド天然物 neopeltolide と aspergillide A の部分構造をハイブリッド化した、14 員環マクロリド骨格を有するキメラ化合物を設計した。いずれの天然物の全合成も既に我々自身が完成させていたため、それぞれの部分構造について数種の立体異性体を容易に入手できた。部分構造をエステル化により連結した後、閉環メタセシス反応により大環状骨格を構築し、保護基の除去を経る液相パラレル合成により、キメラ化合物の立体異性体 8 種類を合成した。続いて取得した一連の化合物の P388 細胞に対する細胞増殖阻害作用を用いて WST-8 assay により評価した結果、8 種類の立体異性体のうち 2 種類が中程度の活性を示すことが分かった。本研究は、新規生体機能分子の設計において、天然物の部分構造が有用な構造素子になりうることを示唆する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 22 件、全て査読有)

(1) Y. Suga, H. Fuwa,* M. Sasaki, “Stereoselective synthesis of medium-sized cyclic ethers: Application of C-glycosylation chemistry to seven- to nine-membered lactone-derived thioacetals and their sulfone counterparts,” *J. Org. Chem.*, **79**, 1656–1682

(2014). DOI: 10.1021/jo4025545. Most Read Articles, February 2014.

(2) H. Fuwa,* T. Muto, K. Sekine, M. Sasaki, “Total synthesis and structure revision of didemnaketal B,” *Chem. Eur. J.*, **20**, 1848–1860 (2014). DOI: 10.1002/chem.201303713. Frontispiece Article.

(3) H. Fuwa,* K. Sekine, M. Sasaki, “Total synthesis of the proposed structure of didemnaketal B,” *Org. Lett.*, **15**, 3970–3973 (2013). DOI: 10.1021/ol4017518.

(4) H. Fuwa,* K. Noto, M. Kawakami, M. Sasaki, “Synthesis and biological evaluation of aspergillide A/neopeltolide chimeras,” *Chem. Lett.*, **42**, 1020–1022 (2013). DOI: 10.1246/cl.2013.0322.

(5) H. Fuwa,* M. Kawakami, K. Noto, T. Muto, Y. Suga, K. Konoki, M. Yotsu-Yamashita, M. Sasaki, “Concise synthesis and biological assessment of (+)-neopeltolide and a 16-member stereoisomer library of 8,9-dehydroneopeltolide: Identification of pharmacophoric elements,” *Chem. Eur. J.*, **19**, 8100–8110 (2013). DOI: 10.1002/chem.201300664.

(6) H. Fuwa,* K. Mizunuma, M. Sasaki, T. Suzuki, H. Kubo, “Total synthesis and biological evaluation of (–)-exiguolide analogues: Importance of the macrocyclic backbone,” *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 3442–3450 (2013). DOI: 10.1039/C3OB40131F. Inside Front Cover Article.

(7) H. Fuwa,* N. Yamagata, A. Saito, M. Sasaki, “Total synthesis of 13-demethyllyngbyalioside B,” *Org. Lett.*, **15**, 1630–1633 (2013). DOI: 10.1021/ol400408w.

(8) K. Ishigai, H. Fuwa,* K. Hashizume, R. Fukazawa, Y. Cho, M. Yotsu-Yamashita, M. Sasaki,* “Total synthesis and biological evaluation of (+)-gambieric acid A and its analogues,” *Chem. Eur. J.*, **19**, 5276–5288 (2013). DOI: 10.1002/chem.201204303. V.I.P. (Very Important Paper)及び Front Cover Article に選出, Most Accessed Articles in April, 2013, Chemistry Views やワイリー・サイエンスカフェで紹介。

(9) H. Fuwa,* “Total synthesis of tetrahydropyran-containing natural products exploiting intramolecular oxa-conjugate cyclization,” *Heterocycles*, **85**, 1255–1298 (2012). DOI: 10.3987/REV-12-730. Invited personal account.

(10) S. Perez, C. Vale, E. Alonso, H. Fuwa, M. Sasaki, Y. Konno, T. Goto, Y. Suga, M. R.

Vieytes, L. M. Botana,* “Effect of gambierol and its heptacyclic and tetracyclic analogues in cultured cerebellar neurons. A structure–activity relationships study,” *Chem. Res. Toxicol.*, **25**, 1929–1937 (2012). DOI: 10.1021/tx300242m.

(11) H. Fuwa,* T. Noguchi, K. Noto, M. Sasaki, “Tandem catalysis in domino olefin cross-metathesis/intramolecular oxa-conjugate cyclization: Concise synthesis of 2,6-*cis*-substituted tetrahydrofuran derivatives,” *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 8108–8112 (2012). DOI: 10.1039/C2OB26189H.

(12) H. Fuwa,* K. Ishigai, K. Hashizume, M. Sasaki,* “Total synthesis and complete stereostructure of gambieric acid A,” *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 11984–11987 (2012). DOI: 10.1021/ja305864z. Highlighted in *SYNFACTS*, **8**, 1053 (2012). Most Read Articles in July 2012.

(13) H. Fuwa,* K. Hirota, M. Sasaki,* “A concise synthesis of the AB-ring fragment of (–)-gambierol,” *Heterocycles*, **86**, 127–132 (2012). DOI: 10.3987/COM-12-S(N)21.

(14) M. Nakajima, H. Fuwa,* M. Sasaki,* “Stereoselective synthesis of the C1–C16 fragment of goniodomin A,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **85**, 948–956 (2012). DOI: 10.1246/bcsj.20120152. BCSJ Selected Paper.

(15) E. Alonso, H. Fuwa, C. Vale, Y. Suga, T. Goto, Y. Konno, M. Sasaki, F. M. LaFerla, M. R. Vieytes, L. Gimenez-Llort, L. M. Botana,* “Design and synthesis of skeletal analogues of gambierol: Attenuation of amyloid- β and tau pathology with voltage-gated potassium channel and *N*-methyl-D-aspartate receptor implications,” *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 7467–7479 (2012). DOI: 10.1021/ja300565t.

(16) H. Fuwa,* N. Ichinokawa, K. Noto, M. Sasaki, “Stereoselective synthesis of 2,6-*cis*-substituted tetrahydropyrans: Brønsted acid-catalyzed intramolecular oxa-conjugate cyclization of α,β -unsaturated ester surrogates,” *J. Org. Chem.*, **77**, 2588–2607 (2012). DOI: 10.1021/jo202179s. JOC Featured Article 及び Front Cover Article に選定された。

(17) H. Fuwa, M. Ebine, M. Sasaki,* “Recent applications of the Suzuki–Miyaura coupling to complex polycyclic ether synthesis,” *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **69** (Special Issue In English), 1251–1262 (2011). DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.69.1251.

(18) M. Ebine, H. Fuwa,* M. Sasaki,* “Total synthesis of (–)-brevenal: A streamlined strategy for practical synthesis of polycyclic ethers,” *Chem. Eur. J.*, **17**, 13754–13761 (2011). DOI:

10.1002/chem.201101437.

(19) E. Cagide, M. C. Louzao, B. Espina, I. R. Ares, M. R. Vieytes, M. Sasaki, H. Fuwa, C. Tsukano, Y. Konno, M. Yotsu-Yamashita, L. A. Paquette, T. Yasumoto, L. M. Botana,* “Comparative cytotoxicity of gambierol versus other marine neurotoxins,” *Chem. Res. Toxicol.*, **24**, 835–842 (2011). DOI: 10.1021/tx200038j.

(20) K. Tsubone, K. Hashizume, H. Fuwa, M. Sasaki,* “Studies toward the total synthesis of gambieric acids, potent antifungal polycyclic ethers: Convergent synthesis of a fully elaborated GHIJ-ring fragment,” *Tetrahedron*, **67**, 6600–6615 (2011). DOI: 10.1016/j.tet.2011.05.082.

(21) H. Fuwa,* K. Mizunuma, S. Matsukida, M. Sasaki, “A new strategy for the synthesis of substituted dihydropyrone and tetrahydropyrone via palladium-catalyzed coupling of thioesters,” *Tetrahedron*, **67**, 4995–5010 (2011). DOI: 10.1016/j.tet.2011.03.114.

(22) H. Fuwa,* K. Noto, M. Sasaki, “Biosynthesis-inspired intramolecular oxa-conjugate cyclization of α,β -unsaturated thioesters: Stereoselective synthesis of 2,6-*cis*-substituted tetrahydropyrans,” *Org. Lett.*, **13**, 1820–1823 (2011). DOI: 10.1021/ol200333p.

〔学会発表〕(計 22 件)

(1) 佐藤みずほ, 不破春彦, 佐々木 誠, ネオペルトリド類縁体の作用解析研究, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 26–30 日

(2) 野口拓真, 川上雅人, 不破春彦, 佐々木 誠, ネオペルトリドの構造活性相関研究: オキサゾール含有側鎖の重要性, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 26–30 日

(3) 奥秋佑太, 不破春彦, 佐々木 誠, リングビヤロシド B の全合成研究, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 26–30 日

(4) 武藤崇史, 関根久美子, 不破春彦, 佐々木 誠, ディテムナケタール B の全合成と完全立体構造決定, 第 104 回有機合成シンポジウム, 東京, 2013 年 11 月 6–7 日

(5) H. Fuwa, “Studies toward the total synthesis of iriomoteolide-2a” (poster presentation), The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Yokohama, 28-Oct-2013

(6) H. Fuwa, Total synthesis and biological evaluation of marine macrolide natural products, International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, Sendai, 29-Sep-2013 (依頼講演)

(7) 武藤崇史, 関根久美子, 不破春彦, 佐々木 誠, ディデムナケタール B の全合成と完全立体構造決定, 第 55 回天然有機化合物討論会, 京都, 2013 年 9 月 18-20 日

(8) 不破春彦, 海洋天然物の効率的な全合成と高活性構造単純化類縁体の創出, 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」第四回領域公開シンポジウム, つくば, 2013 年 5 月 28-29 日 (依頼講演)

(9) 川上雅人, 武藤崇史, 不破春彦, 佐々木 誠, ネオペルトリド構造類縁体の設計・合成・活性評価, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀, 2013 年 3 月 22-25 日

(10) 山縣直哉, 不破春彦, 佐々木 誠, リングピヤロシド B 類縁体の合成と活性評価, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀, 2013 年 3 月 22-25 日

(11) 野口拓真, 能登健吉, 不破春彦, 佐々木 誠, タンデム反応によるテトラヒドロピラン誘導体の合成, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀, 2013 年 3 月 22-25 日

(12) 石貝和也, 橋詰圭祐, 不破春彦, 佐々木 誠, ガンビエル酸 A の全合成, 第 102 回有機合成シンポジウム, 東京, 2012 年 11 月 8-9 日

(13) H. Fuwa, Total synthesis and structure-activity relationships of marine macrolides and their analogues, The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Kyoto, 31-Oct-2012

(14) 不破春彦, 石貝和也, 橋詰圭祐, 佐々木 誠, ガンビエル酸 A の全合成と完全立体構造決定, 第 54 回天然有機化合物討論会, 東京, 2012 年 9 月 18-20 日

(15) 菅 悠人, 不破春彦, 後藤智見, 今野 悠, 佐々木 誠, Eva Alonso, Carmen Vale, Luis M. Botana, ガンビエロール構造単純化類縁体の設計・合成・評価, 第 7 回日本ケミカルバイオロジー学会, 京都, 2012 年 6 月 7-9 日

(16) 川上雅人, 能登健吉, 斎藤麻美, 菅 悠人, 不破春彦, 佐々木 誠, ネオペルトリドの効率的な全合成と立体構造活性相関, 第 101 回有機合成シンポジウム, 東京, 2012 年 6 月 6-7 日

(17) 山縣直哉, 不破春彦, 佐々木 誠, 13-デ

メチルリングピヤロシド B の合成研究, 日本化学会第 92 春季年会 横浜, 2012 年 3 月 25-28 日

(18) 能登健吉, 川上雅人, 斎藤麻美, 菅 悠人, 不破春彦, 佐々木 誠, ネオペルトリドの効率的な全合成と構造類縁体ライブラリーの構築, 日本化学会第 92 春季年会, 横浜, 2012 年 3 月 25-28 日

(19) 石貝和也, 橋詰圭祐, 不破春彦, 佐々木 誠, ガンビエル酸 A の全合成研究, 日本化学会第 92 春季年会, 横浜, 2012 年 3 月 25-28 日 (B 講演, 学生講演賞受賞)

(20) 不破春彦, 海洋天然物イグジグオリドの化学合成と抗腫瘍活性評価, 東北大学イノベーションフェア 2012, 東京, 2012 年 3 月 15 日 (依頼講演)

(21) 不破春彦, 微量複雑海洋天然物の全合成とケミカルバイオロジーへの展開, 東北大学グローバル COE プログラム分子系高次構造体化学国際教育研究拠点シンポジウム 2011, 仙台, 2011 年 11 月 19-20 日 (依頼講演)

(22) 不破春彦, 海洋天然物(-)-exiguolide の全合成と生物活性評価, 第 10 回化学系薬学若手研究者のセミナー, 仙台, 2011 年 8 月 27 日 (依頼講演)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

(1) 名称: 抗がん作用を有する複素環化合物
発明者: 不破春彦, 佐々木 誠
権利者: 国立大学法人東北大学
種類: 特許
番号: 特願 2012-235042
出願年月日: 2012 年 10 月 24 日
国内外の別: 国内出願

(2) 名称: 抗がん作用を有するマクロライド化合物
発明者: 不破春彦, 佐々木 誠, 久保裕司, 鈴木隆哉
権利者: 国立大学法人東北大学
種類: 特許
番号: PCT/JP2011/006057
出願年月日: 2011 年 10 月 28 日
国内外の別: 国際出願

〔その他〕

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/kanshoku/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

不破 春彦 (FUWA, HARUHIKO)

東北大学・大学院生命科学研究科・准教授
研究者番号: 90359638