

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：32641

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01941

研究課題名(和文) 複雑マクロリドの全合成、構造決定及び活性立体構造の解明

研究課題名(英文) Total Synthesis, Structure Determination, and Bioactive Stereostructure of Complex Macrolides

研究代表者

不破 春彦 (Fuwa, Haruhiko)

中央大学・理工学部・教授

研究者番号：90359638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Iriomoteolide-2aの提出構造式の全合成を達成した。鈴木-宮浦反応とエステル化によるフラグメント連結と、閉環メタセシスによるマクロ環構築を鍵工程とした。しかし、合成品のNMRデータは天然標品のそれと一致しなかった。モデル化合物の合成・NMR解析および天然標品のNMRデータの再検討により候補化合物を絞り込み、全合成とNMR解析、キラルHPLC分析により、本天然物の構造決定に成功した。また、enigmazole Aの全合成を達成した。独自に開発したタンデム反応によるテトラヒドロピラン環の立体選択的構築、金錯体を用いたMeyer-Schuster転位および閉環メタセシスを鍵工程とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海洋生物が生産する二次代謝産物(天然物)は、生物活性物質の構造多様性の源泉であり、新たな新薬の候補化合物の宝庫である。しかし、海洋天然物の多くは自然界には微量しか存在しないため、化学合成による化合物供給が天然物創薬には必須である。本研究では抗腫瘍性海洋天然物iriomoteolide-2aおよびenigmazole Aの完全化学合成(全合成)を達成した。これにより天然物および構造改変体の人工供給が可能となり、構造活性相関や活性発現機構の解析へと研究を展開するための基盤を確立した。

研究成果の概要(英文)：Total synthesis of the proposed structure of iriomoteolide-2a has been achieved. Our synthesis involved: 1) convergent assembly of important fragments via a Suzuki-Miyaura reaction and an esterification, and 2) forging the macrocyclic skeleton by means of a ring-closing metathesis. However, the NMR spectra of our synthetic material did not match those of natural iriomoteolide-2a. Synthesis/NMR analysis of model compounds and careful inspection of the NMR data of the authentic sample, followed by total syntheses of possible structures enabled us to determine the absolute configuration of iriomoteolide-2a. Total synthesis of enigmazole A has been completed. The salient features of our synthesis include: 1) a stereoselective tandem synthesis of the tetrahydropyran ring, 2) a Au(I)-catalyzed Meyer-Schuster rearrangement of a propargylic benzoate, and 3) a macrocyclic ring-closing metathesis.

研究分野：天然物化学

キーワード：全合成 構造決定 立体配置 NMR解析 タンデム反応 閉環メタセシス

1. 研究開始当初の背景

海洋生物の二次代謝産物は生物活性物質の構造多様性の源泉の一つであり、複雑な分子構造と顕著な生物活性を発現する化合物が知られ、感染症治療薬や抗悪性腫瘍薬の候補として興味深い。中でも大員環ラクトンを骨格構造として有するマクロリドは、ヒトがん細胞に対する殺細胞活性や増殖阻害活性を示す化合物が多い。海洋産ポリエーテルマクロリドであるハリコンドリリン B を構造基盤とした抗悪性腫瘍薬エリブリンメシラートは、海洋天然物創薬の代表的成功例である。海洋天然物は今後も画期的新薬の資源として重要な役割を担うことが期待されるが、海洋生物の多くは難培養性であり、生産生物からの化合物の安定供給は望めない。さらに複雑な分子構造ゆえに、天然物を自在に構造改変することは、現在の有機合成化学を以てしても困難である。海洋天然物創薬は天然物およびその構造改変体の供給にボトルネックがあり、この問題を解決するには実践的な化学合成(全合成)が鍵を握る。すなわち、スケラブルで効率的に天然物や所望の構造改変体を合成できることが、構造活性相関や活性発現機構の解明、天然物創薬を志向した化合物の構造展開に不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、抗がん活性海洋マクロリド、イリオモテオリド-2a (**1**)とエニグマゾール A (**2**)の全合成および構造活性相関の解明を目的とした (Figure 1)。

イリオモテオリド-2a は、高知大学の津田らが沖縄県西表島近海の海底砂泥より分離し培養した渦鞭毛藻 *Amphidinium* 種 HYA-024 株から単離されたマクロリドで、2つのテトラヒドロフラン (THF) 環を含有する 23 員環骨格に側鎖を配した特徴的な構造を有する。また、培養ヒト子宮頸がん HeLa 細胞および B リンパ腫 DG-75 細胞に対し、ナノモル濃度で殺細胞活性を示し、担がんマウスで抗腫瘍活性も認められた。しかし、本天然物の全合成は報告されていなかった。

エニグマゾール A は、米国がん研究所 (NCI) の Gustafson らがバプアニューギニア産海綿 *Cinachyrella enigmatica* から単離したホスホマクロリドで、2,6-*cis* 置換したテトラヒドロピラン (THP) 環を含む 18 員環骨格に 2,5-置換オキサゾール環が置換した興味深い構造を持つ。本天然物は NCI のヒト 60 系がん細胞パネルにおいて顕著な抗がん活性を示した。また天然同族体には変異 c-kit 発現細胞に対する選択毒性を示す化合物も見いだされており、急性骨髄性白血病や消化管間質腫瘍の治療薬シーズとして極めて興味深い。これまでに Molinski、Smith、Fürstner らがそれぞれ全合成を報告しているが、構造活性相関は明らかになっていない。

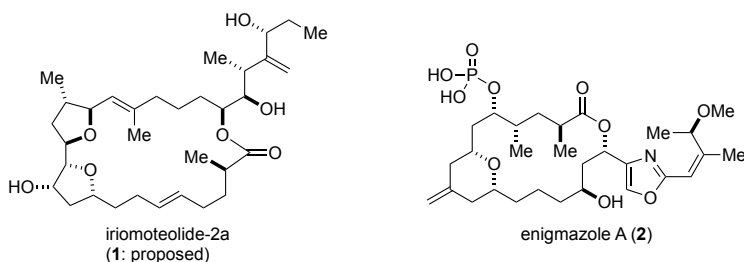
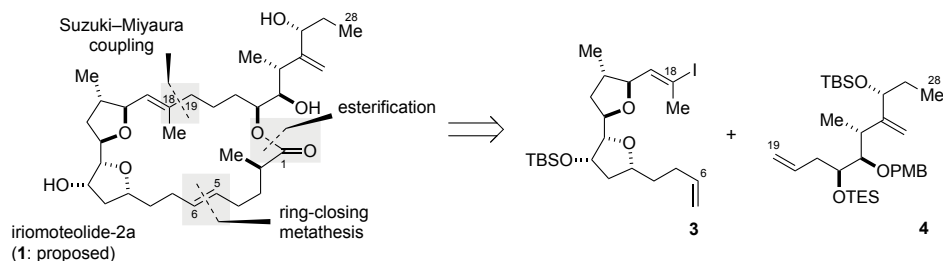


Figure 1. イリオモテオリド-2a の提出構造式 **1** およびエニグマゾール A の構造式 **2**

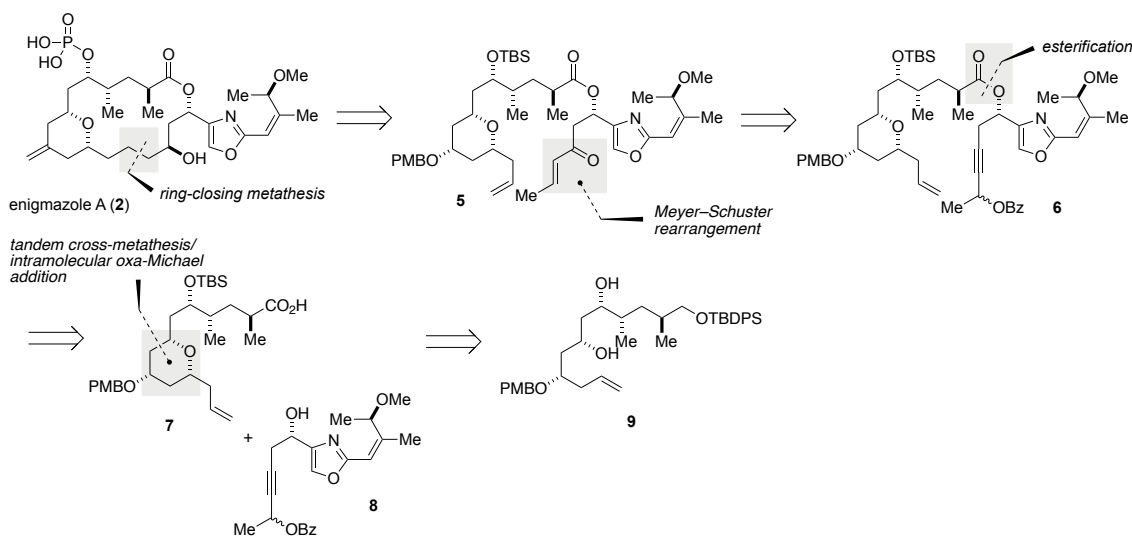
3. 研究の方法

本研究では、イリオモテオリド-2a の全合成を Scheme 1 に示すように計画した。すなわち、**1** の 23 員環骨格は全合成終盤に閉環メタセシス反応により構築することとし、その前駆体はヨウ化ビニル **3** とオレフィン **4** から得られるアルキルボランとの鈴木-宮浦反応により得られるものと考えた。合成品と天然標品の各種物性値およびスペクトルデータを比較することで、**1** の全立体配置を決定する。



Scheme 1. イリオモテオリド-2a の合成計画

一方、エニグマゾール A の全合成は Scheme 2 に示すとおり計画した。既報の全合成とは異なり、我々は本天然物の 18 員環骨格を閉環メタセシス反応により構築することとし、前駆体 **5** はプロパルギルベンゾアート **6** の Meyer-Schuster 転位で誘導する。化合物 **6** はカルボン酸 **7** とアルコール **8** との縮合で得ることとした。カルボン酸 **7** は、独自に開発したタンデム反応による 2,6-*cis* 置換した THP 環の構築を鍵工程として、ジヒドロキシオレフィン **9** から合成する。

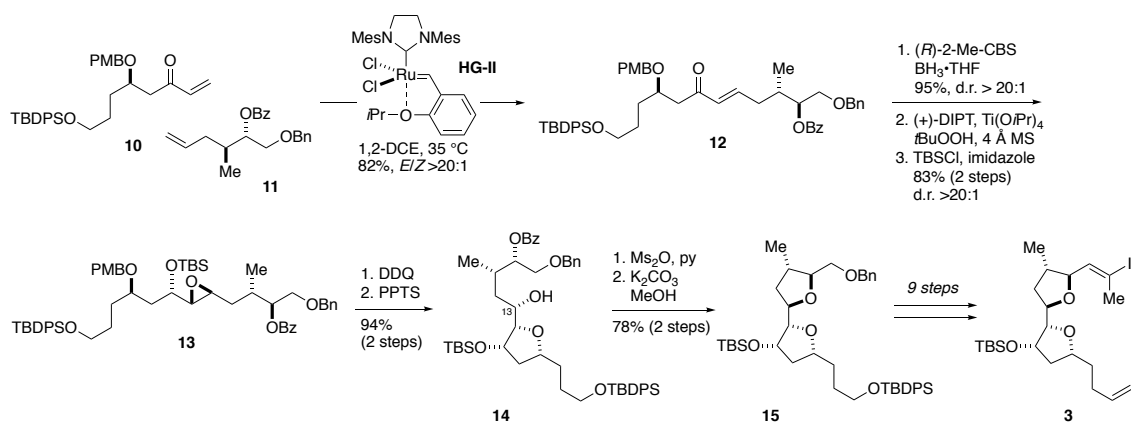


Scheme 2. エニグマゾール A の合成計画

4. 研究成果

(1) イリオモテオリド-2a の全合成、構造改訂および生物活性評価

最初にヨウ化ビニル **3** の合成を行った (Scheme 3)。 α,β -不飽和ケトン **10** と、別途合成したオレフィン **11** とのオレフィン交差メタセシス反応を行うことで α,β -不飽和ケトン **12** を高収率で得た。CBS 還元によりケトンを経ステレオ選択的に還元した後、Sharpless 不斉エポキシ化によりエポキシアルコール **13** に導いた。PMB 基の除去と酸処理により THF 環を構築してアルコール **14** を得た後、生じたヒドロキシ基のメシル化と塩基処理を行うことでビステトラヒドロフラン **15** を得た。その後、9 工程でヨウ化ビニル **3** へ導いた。

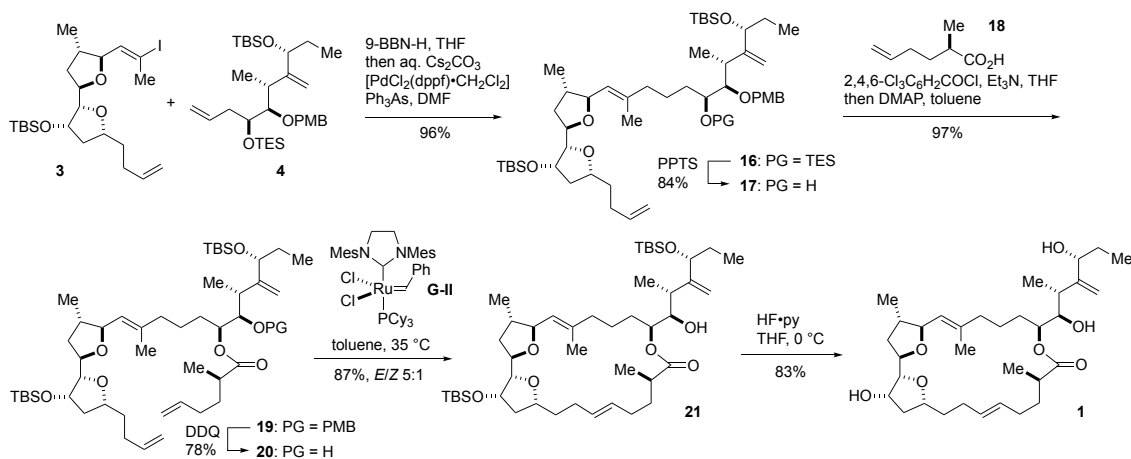


Scheme 3. ヨウ化ビニル **3** の合成

別途合成したオレフィン **4** をヒドロホウ素化して調製したアルキルボランと、ヨウ化ビニル **3** とを鈴木-宮浦反応により連結し、三置換オレフィン **16** を高収率で得た (Scheme 4)。化合物 **16** を酸処理して TES 基を選択的に除去してアルコール **17** とした後、カルボン酸 **18** と縮合してエステル **19** を得た。この段階で PMB 基を除去し、化合物 **20** の閉環メタセシス反応を行ったところ、マクロ環 **21** を収率 87%、*E/Z* 比 5:1 で得た。最後にシリル保護基をフッ化水素・ピリジン錯体で除去し、イリオモテオリド-2a の提出構造式 **1** の全合成を完成させた。

しかし、合成品 **1** の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルデータは、天然標品のそれらと全く一致しなかった。我々は合成中間体の不斉点の立体配置を注意深く確認しており、合成品と天然標品ともに平面構造には誤りがないと考えられたことから、提出構造式の立体配置の帰属に再検討が必要との結論に至った。

イリオモテオリド-2a は分子の左側と右側で 2 つのステレオクラスターを含み、それぞれが 5 ないし 6 個の炭素原子からなる炭素鎖を介してつながっている。このため、クラスターどうしの立体および立体電子的相互作用は、NMR スペクトルデータにほぼ影響がないものと考えられた。



Scheme 4. イリオモテオリド-2a の提出構造式 **1** の全合成

分子右側のステレオクラスターについてはモデル化合物を合成し、立体配置の確認を行った。その結果、提出構造式 **1** と同じ立体配置を有するモデル化合物において、天然標品と ^1H および ^{13}C NMR スペクトルデータが最もよく一致したことから、分子右側のステレオクラスターについては提出構造式の帰属に誤りがないことを確認した。

一方、分子左側のステレオクラスターについては、天然標品の NMR データを精査した。2つの THF 環のそれぞれの相対配置は ROESY 相関により明確に帰属されていたが、THF 環の連結箇所、すなわち 12 位と 13 位の相対配置は ROESY 相関、HSQC-NOESY 相関および $J_{\text{C,H}}$ 値を根拠に帰属されていた。一方、天然標品では $^3J_{12,13} = 3.1 \text{ Hz}$ であるのに対し、合成品 **1** では $^3J_{12,13} = 1.4 \text{ Hz}$ であった。このことは 12 位と 13 位の相対配置の再検討の必要性を強く示唆した。

以上より、我々は 13,15,16-*epi-1* と 9,11,12-*epi-1* が、天然物の相対配置を示す構造式として有力であると考えた (Figure 2)。そこでこれら立体異性体を全合成し、NMR スペクトルデータを天然標品のそれと比較することにした。この結果、9,11,12-*epi-1* の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルデータが、天然標品のそれらと一致することが分かり、イリオモテオリド-2a の相対配置を決定することができた。しかし、合成品 9,11,12-*epi-1* の比旋光度は天然標品のそれと符号、絶対値とも一致せず、絶対配置を決定できなかった。そこで我々は 9,11,12-*epi-1* の鏡像異性体も合成し、高知大学の津田教授からご恵与いただいた微量の天然標品とともにキラル HPLC 分析を行ったところ、9,11,12-*epi-1* が天然標品と保持時間が一致したので、絶対配置を決定できた。

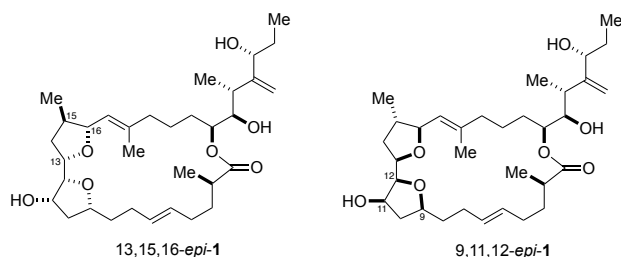
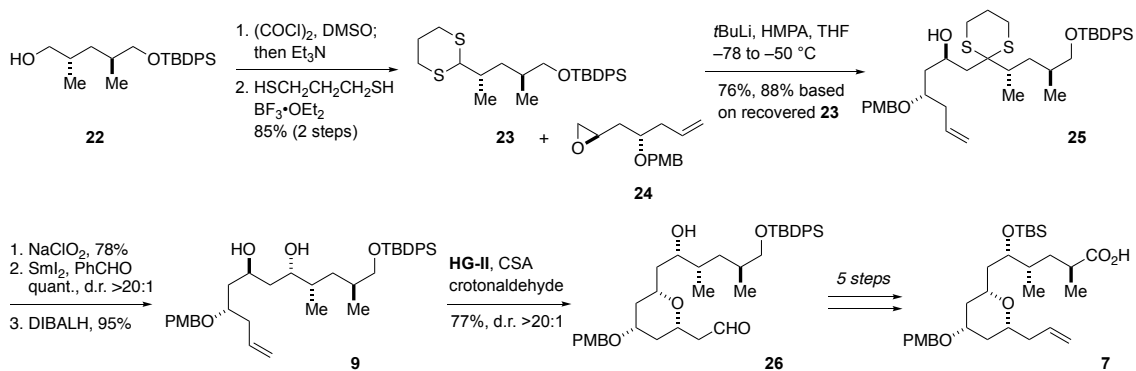


Figure 2. 13,15,16-*epi-1* および 9,11,12-*epi-1* の構造式

最後に合成品のイリオモテオリド-2a および本研究の過程で合成した各種ジアステレオマーについて培養ヒトがん細胞に対する増殖阻害試験を行った。予想に反し、合成品はヒト子宮頸がん HeLa 細胞やヒト肺腺がん A549 細胞に対しマイクロモル濃度でしか増殖阻害活性を示さなかった。天然標品が 0.1 mg 程度しかストックされておらず増殖阻害試験の追試験ができなかったため、単離文献記載のデータを再現できない理由は突き止められなかった。天然標品の生物活性が合成品で再現できないことはしばしば起こる問題であり、本研究は図らずも全合成による天然物の生物活性を確認する意義を再強調する結果となった。

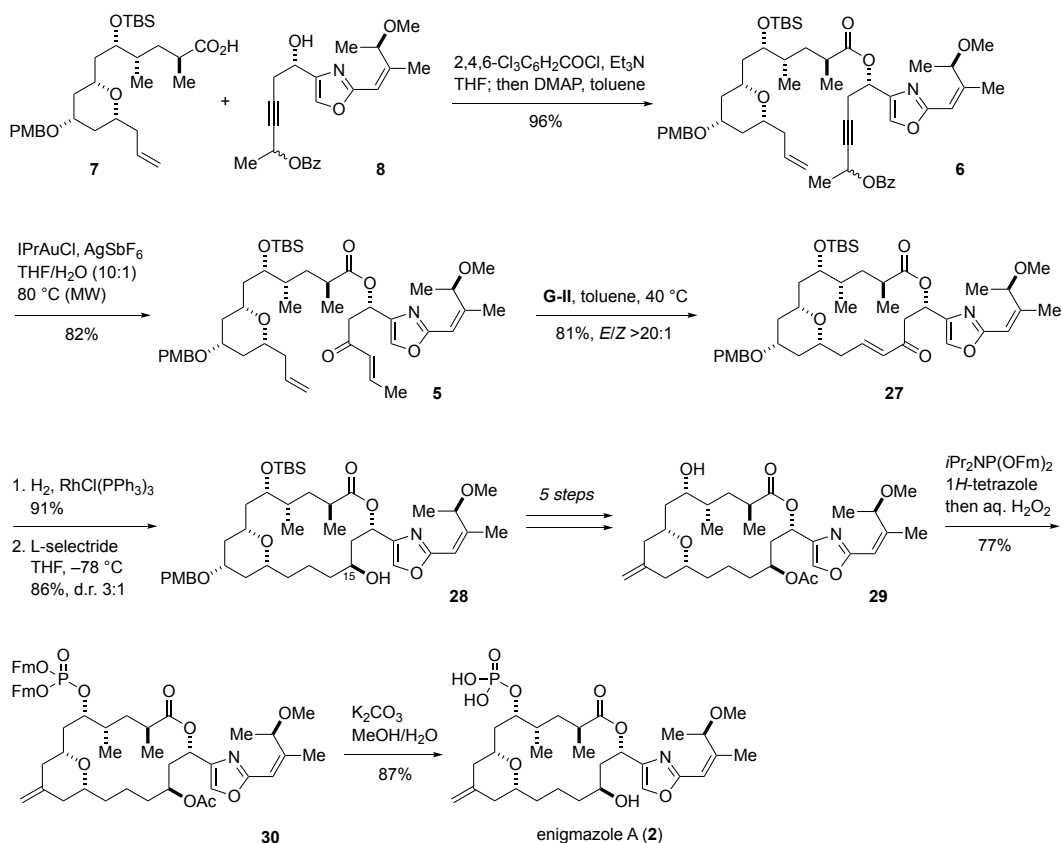
(2) エニグマゾール A の全合成

最初にカルボン酸 **7** の合成に着手した (Scheme 5)。文献既知のアルコール **22** を出発原料とし、Swern 酸化で得たアルデヒドをジチオアセタール化してジチアン **23** とした。化合物 **23** を *t*-BuLi で脱プロトン化し、エポキシド **24** をカップリングさせてアルコール **25** を得た。化合物 **25** のジチオアセタールを中田らの条件で加水分解して β -ヒドロキシケトンとした後、Evans-Tishchenko 還元と続く DIBALH 還元により、1,3-ジオール **9** を単一の立体異性体として得た。化合物 **9** に対し、独自に開発したオレフィン交差メタセシスと分子内 oxa-Michael 付加のタンデム反応を、第 2 世代 Hoveyda-Grubbs 錯体 (HG-II)、CSA およびクロトンアルデヒド存在下、1,2-ジクロロエタン中室温にて行ったところ、所望の THP 誘導体 **26** を収率 77%、単一の立体異性体として得ることができた。その後 5 工程の変換を施し、カルボン酸 **7** に導いた。



Scheme 5. カルボン酸 7 の合成

エニグマゾール A (2)の全合成は Scheme 6 に示した。カルボン酸 7 とアルコール 8 を山口法で縮合してエステル 6 を得た。化合物 6 の Meyer–Schuster 転位は、モデル系での検討を踏まえ、Nolan らの条件 (IPrAuCl , AgSbF_6 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C) で実施したところ、所望の α,β -不飽和ケトン 5 を収率 82% で与えた。化合物 5 の閉環メタセシス反応は、第 2 世代 Grubbs 錯体を用いてトルエン中 40°C で円滑に進行し、マクロラクトン 27 を収率 81% で得た。化合物 27 を、Wilkinson 錯体を用いた水素化で選択的に還元した後、生じたケトンに L-selectride で還元し、アルコール 28 を収率 86%、ジアステレオ選択性 3:1 で得た。この段階で C15 位のエピマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離した。その後 5 工程でアルコール 29 に変換した後、ホスホアミダイト法でリン酸基を導入し、最後に塩基性条件下で保護基を一挙に除去し、エニグマゾール A (2)の全合成を完成させた。合成品の 2 はジカリウム塩として一旦単離した後、逆相 HPLC 精製を $\text{CH}_3\text{CN}/0.1 \text{ M NaClO}_4$ 溶媒系で行い、最後に脱塩処理してモノナトリウム塩に変換した。合成品のエニグマゾール A モノナトリウム塩の各種スペクトルデータは、Molinski らの報告と完全に一致した。また、合成品のヒト肺腺がん A549 細胞に対する増殖阻害活性を WST-8 法で確認したところ、 IC_{50} 値約 $10 \mu\text{M}$ で活性が認められた。このほか、合成中間体から誘導した数種の類縁体について同様に培養ヒトがん細胞の増殖阻害活性を評価し、骨格辺縁官能基の構造活性相関を明らかにするとともに、天然物より強力な増殖阻害活性を発現する人工類縁体を見出した。



Scheme 6. エニグマゾール A (2)の全合成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 S. Yanagi, T. Sugai, T. Noguchi, M. Kawakami, M. Sasaki, S. Niwa, A. Sugimoto, H. Fuwa	4. 巻 17
2. 論文標題 Fluorescence-labeled neopeltolide derivatives for subcellular localization imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6771-6776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB01276A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 K. Murata, K. Sakamoto, H. Fuwa	4. 巻 21
2. 論文標題 Stereoselective tandem synthesis of syn-1,3-diol derivatives by integrating olefin cross-metathesis, hemiacetalization, and intramolecular oxa-Michael addition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3730-3734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 坂本 深太、不破 春彦	4. 巻 77
2. 論文標題 海洋マクロリド天然物 iriomoteolide-2a の全合成：複雑な天然物の構造決定と生物活性評価における全合成の役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 831-840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaisi.77.831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 K. Murata, H. Takeshita, K. Sakamoto, H. Fuwa	4. 巻 15
2. 論文標題 Tandem three-component synthesis of syn-1,2- and syn-1,3-diol derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 807-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901660	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 村田佳亮、不破春彦	4. 巻 71
2. 論文標題 タンデム反応と複雑天然物の全合成	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 117-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Murata, K. Sakamoto, H. Fuwa	4. 巻 21
2. 論文標題 Stereoselective Tandem Synthesis of syn-1,3-Diol Derivatives by Integrating Olefin Cross-Metathesis, Hemiacetalization, and Intramolecular Oxa-Michael Addition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3730-3734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Sakamoto, A. Hakamata, A. Iwasaki, K. Suenaga, M. Tsuda, H. Fuwa	4. 巻 25
2. 論文標題 Total Synthesis, Stereochemical Revision, and Biological Assessment of Iriomoteolide 2a	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 8528-8548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201900813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 坂本溪太、不破春彦	4. 巻 77
2. 論文標題 海洋マクロリド天然物 iriomoteolide-2a の全合成：複雑な天然物の構造決定と生物活性評価における全合成の役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 831-840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.77.831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 S. Yanagi, T. Sugai, T. Noguchi, M. Kawakami, M. Sasaki, S. Niwa, A. Sugimoto, H. Fuwa	4. 巻 17
2. 論文標題 Fluorescence-labeled neopeltolide derivatives for subcellular localization imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6771-6776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB01276A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Murata, H. Takeshita, K. Sakamoto, H. Fuwa	4. 巻 15
2. 論文標題 Tandem Three Component Synthesis of syn 1,2 and syn 1,3 Diol Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 807-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901660	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Sakamoto, A. Hakamata, A. Iwasaki, K. Suenaga, M. Tsuda, H. Fuwa	4. 巻 25
2. 論文標題 Total Synthesis, Stereochemical Revision, and Biological Assessment of Iriomoteolide 2a	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201900813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Iio, S. Sachimori, T. Watanabe, H. Fuwa	4. 巻 20
2. 論文標題 Ruthenium-Catalyzed Intramolecular Double Hydroalkoxylation of Internal Alkynes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7851-7855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Sakurai, M. Sasaki, H. Fuwa	4. 巻 57
2. 論文標題 Total Synthesis of (-) Enigmazole A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie, International Edition	6. 最初と最後の頁 5143-5146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201801561	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto Keita, Hakamata Akihiro, Tsuda Masashi, Fuwa Haruhiko	4. 巻 57
2. 論文標題 Total Synthesis and Stereochemical Revision of Iriomoteolide-2a	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie, International Edition	6. 最初と最後の頁 3801-3805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201800507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fuwa Haruhiko, Sato Mizuho	4. 巻 15
2. 論文標題 A Synthetic Analogue of Neopeltolide, 8,9-Dehydroneopeltolide, Is a Potent Anti-Austerity Agent against Starved Tumor Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 320 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md15100320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Alonso Eva, Vieira Andres C., Rodriguez Ines, Alvarino Rebeca, Gegunde Sandra, Fuwa Haruhiko, Suga Yuto, Sasaki Makoto, Alfonso Amparo, Cifuentes Jose Manuel, Botana Luis M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Tetracyclic Truncated Analogue of the Marine Toxin Gambierol Modifies NMDA, Tau, and Amyloid Expression in Mice Brains: Implications in AD Pathology	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Chemical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1358 ~ 1367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscemneuro.7b00012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計35件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 加藤将太、不破春彦
2. 発表標題 アンフィリオニン-2の合成研究
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田佳亮、竹下宏也、不破春彦
2. 発表標題 タンデム反応によるポリオール系の立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田泰誠、小田真実、不破春彦
2. 発表標題 エニグマゾールAの第二世代合成研究
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯尾 慶、西村和馬、幸森宗介、渡邊朝美、不破春彦
2. 発表標題 ルテニウム錯体を用いるアルキンの分子内ヒドロ官能基化
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 溪太、不破 春彦
2. 発表標題 エニグマゾールA類縁体の合成と活性評価
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田 佳亮、坂本 溪太、不破 春彦
2. 発表標題 タンDEM反応による1,3-ジオール系の立体選択的合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田 佳亮、坂本 溪太、不破 春彦
2. 発表標題 ブレンステッド酸による分子内共役付加を用いた1,3-ジオール系の立体選択的合成
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯尾 慶、幸森 宗介、渡邊 朝美、不破 春彦
2. 発表標題 ルテニウム錯体によるアルキンの分子内ヒドロアルコキシ化を用いたアセタール合成
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂本 溪太、袴田 旺弘、岩崎 有紘、末永 聖武、津田 正史、不破 春彦
2. 発表標題 イリオモテオリド-2aの全合成と構造改訂
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯尾 慶、幸森 宗介、渡邊 朝美、不破 春彦
2. 発表標題 ルテニウム錯体によるアルキンジオールの環化異性化反応
3. 学会等名 第75回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小田 真実、小野寺 悠、不破 春彦
2. 発表標題 タンデム反応によるマクロリドの効率的合成法の開発
3. 学会等名 第75回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Sakamoto, H. Fuwa
2. 発表標題 Total synthesis and stereochemical reassignment of iriomoteolide-2a
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Kawashima, T. Miyoshi, K. Iwasaki, H. Fuwa, M. Sasaki
2. 発表標題 Studies toward the total synthesis of goniodomin A
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井敬佑、佐々木誠、不破春彦
2. 発表標題 エニグマゾールAの全合成研究
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 不破春彦
2. 発表標題 複雑な海洋天然物の全合成
3. 学会等名 有機合成化学協会関西支部有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯尾 慶、不破春彦
2. 発表標題 タンデム反応を基盤としたイグジグオリドの全合成研究
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小田真実、小野寺悠、不破春彦
2. 発表標題 タンデム反応を基盤としたマクロラクトン構築法の開発
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤将太、水上大地、須貝智也、不破春彦
2. 発表標題 アンフィリオニン-2の合成研究
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田真樹、加藤将太、不破春彦
2. 発表標題 コバルト錯体を用いた分子内ラジカル環化による多置換テトラヒドロフランの構築
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田佳亮、竹下宏也、不破春彦
2. 発表標題 タンデム反応によるポリオール系の立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 K. Iio, H. Fuwa
2 . 発表標題 Progress toward Total Synthesis of Exiguolide: Tandem Catalysis Approach
3 . 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 S. Kato, D. Mizukami, T. Sugai, H. Fuwa
2 . 発表標題 Progress toward Total Synthesis of Amphirionin-2
3 . 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 M. Oda, Y. Onodera, H. Fuwa
2 . 発表標題 Synthesis of Tetrahydropyran-Embedded Macrocycles by Tandem Catalysis
3 . 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 K. Murata, H. Takeshita, K. Sakamoto, H. Fuwa
2 . 発表標題 Stereoselective Tandem Synthesis of Polyol Derivatives from Allylic and Homoallylic Alcohols
3 . 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Ohta, S. Kato, H. Fuwa
2. 発表標題 Synthesis of , '-Substituted Tetrahydrofurans via Cobalt-Catalyzed Intramolecular Radical Cyclization
3. 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Masuda, M. Oda, H. Fuwa
2. 発表標題 Synthetic Studies on Enigmazole A: Transannular Oxa-Michael Addition Approach
3. 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Fuwa, K. Sakurai, K. Sakamoto
2. 発表標題 Total Synthesis of Enigmazole A and 15-O-Methylenigmazole A
3. 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小田真実、小野寺悠、不破春彦
2. 発表標題 タンデム反応を基盤としたマクロラクトン構築法の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯尾 慶、不破春彦
2. 発表標題 タンDEM反応を基盤としたexiguolideの全合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 増田泰誠、小田真実、不破春彦
2. 発表標題 Enigmazole Aの第二世代全合成研究：閉環メタセシスと渡環oxa-Michael付加によるアプローチ
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 合田佳弘、不破春彦
2. 発表標題 Enigmazole Bの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村和馬、不破春彦
2. 発表標題 アルキンの分子内ヒドロ官能基化によるスピロアミナル合成と応用
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤将太、水上大地、須貝智也、不破春彦
2. 発表標題 Amphirionin-2の全合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須貝智也、不破春彦
2. 発表標題 Neaumycin Bの合成研究：北半球スピロアセタール部分の立体選択的合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村田佳亮、不破春彦
2. 発表標題 タンDEM反応を基盤とした1,3-ジオール構造を含むポリオール系の合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本化学会	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 208
3. 書名 天然有機化合物の全合成	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----