

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05126

研究課題名(和文) ルイス酸テンプレートを基軸とする多官能基化環状化合物の効率的合成とその応用展開

研究課題名(英文) Efficient synthesis of multifunctionalized cyclic compounds utilizing Lewis acid templates and its applications

研究代表者

石原 淳 (ISHIHARA, Jun)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：80250413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ルイス酸テンプレートは、分子内に存在する金属原子が基質と反応剤を活性化すると共に、反応点を接近させるため、効率的に反応を促進する。しかし、これまで化学量論量の試薬が必要であり、大きな課題であった。本研究ではペンタジエノールを基質として反応条件を徹底的に精査した結果、MS-4A存在下、H8-BINOL, MeMgBr, Me<sub>2</sub>Znを用いることで、世界初の触媒的ルイス酸テンプレートDiels-Alder反応に成功した。さらに本ルイス酸テンプレート反応を種々の多官能基化環状化合物への合成に応用した。その結果、抗腫瘍天然物イグジクオリドの高効率的な全合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した触媒的ルイス酸テンプレートを用いるDiels-Alder反応を用いれば、キラルな置換ビスクロラクトンや置換テトラヒドロピラン、置換ジヒドロピリダジンを短工程かつ高効率的に合成できることが判明した。これらの構造単位は、医薬・創薬科学の観点から幅広く注目される生物活性天然物に多く見られる。従って、本研究は、様々な骨格を有する複雑な有機分子を一挙に構築することが可能になったことで、高効率的に医薬リード生物活性天然物を合成する反応手法の創出という点で学術的・社会的意義は大きい。

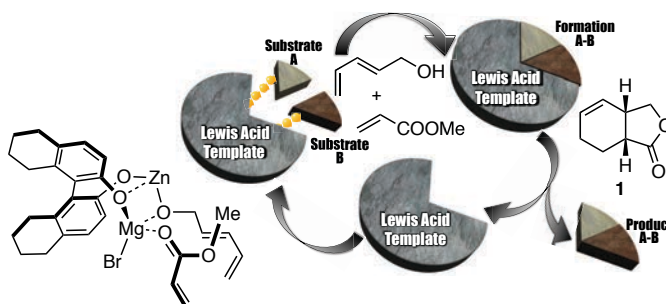
研究成果の概要(英文)：An asymmetric Diels-Alder reaction of 2,4-dienols and methyl acrylate utilizing a chiral Zn(II)/Mg(II) bimetallic template with low catalyst loading is successfully achieved. The bimetallic Lewis acid template derived from H8-BINOL catalyzed the Diels-Alder reaction in the presence of MS-4A to afford various functionalized bicyclic lactones with high enantiomeric purities. The bimetallic Lewis acid-template Diels-Alder reaction is feasible to hetero-Diels-Alder reaction of 4-siloxy-2,4-penta-dienols and aldehydes to provide substituted dihydropyrans with good enantioselectivities. The synthetic application for biologically active compound such as exiguolide was also investigated.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 天然物合成 触媒 Diels-Alder 反応

## 1. 研究開始当初の背景

医薬開発リードや生物学研究のツールとして注目される天然有機化合物や機能性有機分子などの高度に官能基化された化合物を化学合成する場合、反応点近傍の官能基や立体化学による分子内相互作用により、期待通りの反応が進行しないことや選択性が発現しない場合が少なくない。我々は生物活性天然物の合成研究の過程で、光学活性な二環性ラクトン(**1**)を合成する必要に迫られた。**1** は対応するトリエンの熱的分子内 Diels-Alder 反応により低収率で生成するが、ルイス酸条件下では全く反応は進行しない。この解決法としてルイス酸テンプレートをを用いる反応が効果的である。ルイス酸テンプレートの環境下では、基質 **A** と基質 **B** がルイス酸を介して接近するとともに活性化され、基質 **A** と基質 **B** の間で新たな **A-B** 結合を形成する。さらに生じた生成物 **A-B** が放出され、同時に触媒が再生される。ルイス酸テンプレートを基軸とする Diels-Alder 反応はこれまでも知られていたが、既存の方法ではいずれも化学量論量の試薬と過剰の基質が必要であった。



## 2. 研究の目的

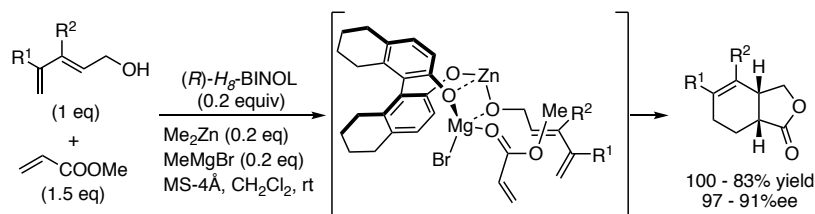
本研究では、ルイス酸テンプレート触媒に基づく新たな環化付加反応を開拓することにより、多官能基化された環状化合物の高効率かつ高立体選択的な合成の実現を目指した。これまで困難であった種々の環化付加反応を検討することで、多官能基化された環状化合物の合成を飛躍的に効率化すると期待される。様々な骨格を有する複雑な有機分子を一挙に構築することで、高効率に医薬リード生物活性天然物の合成基盤となるような新しい反応手法を創出することが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

本ルイス酸テンプレートを用いる環化付加反応では基質として 2, 4-ペンタジエノールを用いることで種々の多置換生成物を生じると期待される。例えば、アルデヒドをジェノフィルとするヘテロ Diels-Alder 反応では 2, 6-二置換ジヒドロピラン化合物を与え、アゾジカルボン酸ジエステルとの環化付加反応ではジヒドロピラジン化合物が得られる。さらにニトロソ化合物を基質とすると、ジヒドロオキサジン誘導体が生成する。ジヒドロフラン生成物は、酸加水分解によりケトンを与え、Rubottom 酸化や求電子剤との反応により水酸基やヘテロ原子の導入が可能である。本多様性触媒の有用性を示すために、強力な増殖抑制活性を有する多環状天然物イグジグオリドの合成に展開した。本天然物はテトラヒドロピラン環を含有するマクロリド天然物であり、有機合成化学だけでなく医薬・創薬科学の観点からも幅広く注目されている。

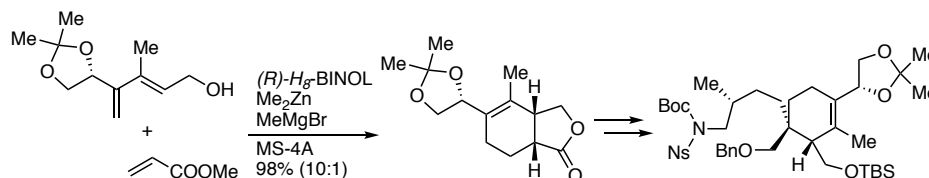
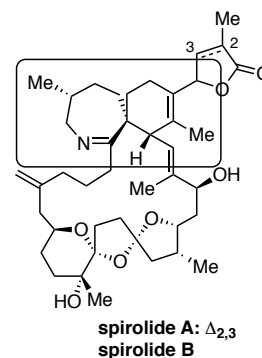
## 4. 研究成果

2, 4-ペンタジエノールを基質とし、MS-4A 存在下で  $H_8$ -BINOL, MeMgBr,  $Me_2Zn$  を用いると Lewis 酸テンプレートの触媒化が可能であることを見出した。すなわち 0.2 当量の触媒と 1.5 当量のジェノフィルを用いることにより Diels-Alder 反応が進行し、高収率かつ高立体選択的にキラルな置換ビシクロラクトンを与えた。さらに、本反応の一般性を検討し、種々の置換ビシクロラクトンが容易に合成できることを明らかにした(Scheme 1)<sup>1,2)</sup>。



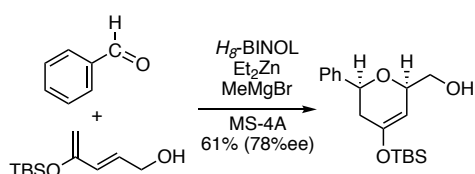
Scheme 1. Lewis acid template-catalyzed Diels-Alder reaction

置換ビシクロラクトンは、立体選択的に適当な官能基を導入することや種々の官能基に変換することが可能なことから、天然物合成における有用な合成中間体とみなすことができる (Scheme 2)。実際、光学活性なジエン体とアクリル酸メチルとの Diels-Alder 反応を行い、高収率かつ高立体選択的に望む置換ビシクロラクトンを得た。さらにラクトンの  $\alpha$  位に置換基を導入した後、種々化学変換することでギムノジンやスピロリド等に見られるスピロ骨格前駆体の合成を行うことができた<sup>3)</sup>。

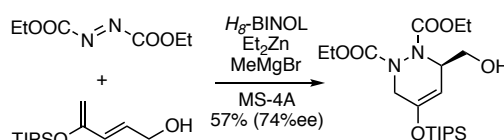


Scheme 2. Formation of functionalized cyclohexene, a part of spirolide

一方、アルデヒドやアゾジカルボン酸エステルをジエノフィルとして用いるとヘテロ Diels-Alder 反応が期待される。4-シロキシ-2, 4-ペンタジエノールを基質とし、アルデヒドとの反応を行ったところ置換ジヒドロピランが生成した。また、ジエチルアゾジカルボキシレートとの Diels-Alder 反応により置換ジヒドロピリダジンが得られた。光学収率に問題はあものものの、短工程で種々のヘテロ環形成が可能なことが大きな魅力である (Scheme 3, 4)<sup>4)</sup>。

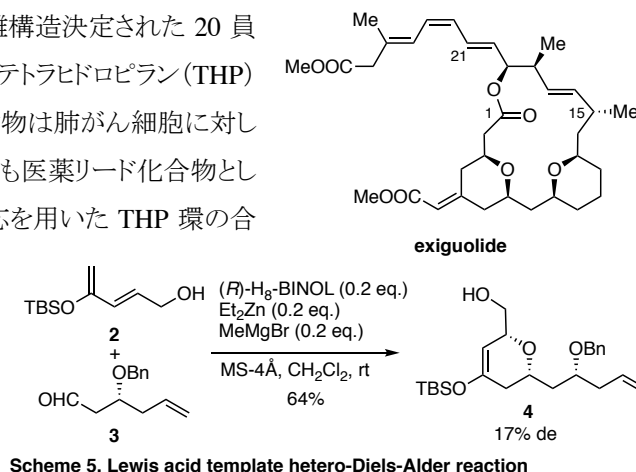


Scheme 3. Hetero-Diels-Alder reaction (1)

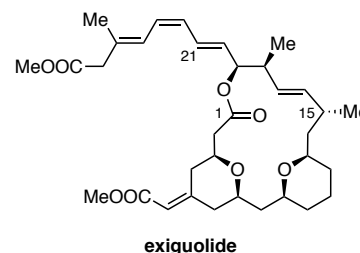


Scheme 4. Hetero-Diels-Alder reaction (2)

イグジグオリドは奄美大島産海綿から単離構造決定された 20 員環マクロリド天然物で、その骨格中に 2 つのテトラヒドロピラン (THP) 環と 7 つの立体不斉中心を有する。本天然物は肺がん細胞に対し強力な増殖抑制活性を示し、合成化学的にも医薬リード化合物としても魅力的なターゲットである。当初、本反応を用いた THP 環の合成を立案した。すなわち、**2** とアルデヒド **3** を  $H_8$ -BINOL を用いるルイス酸テンプレート触媒で反応させたところ、収率 64% でヘテロ Diels-Alder 生成物 **4** を与えたが、立体選択性は乏しかった (Scheme 5)。

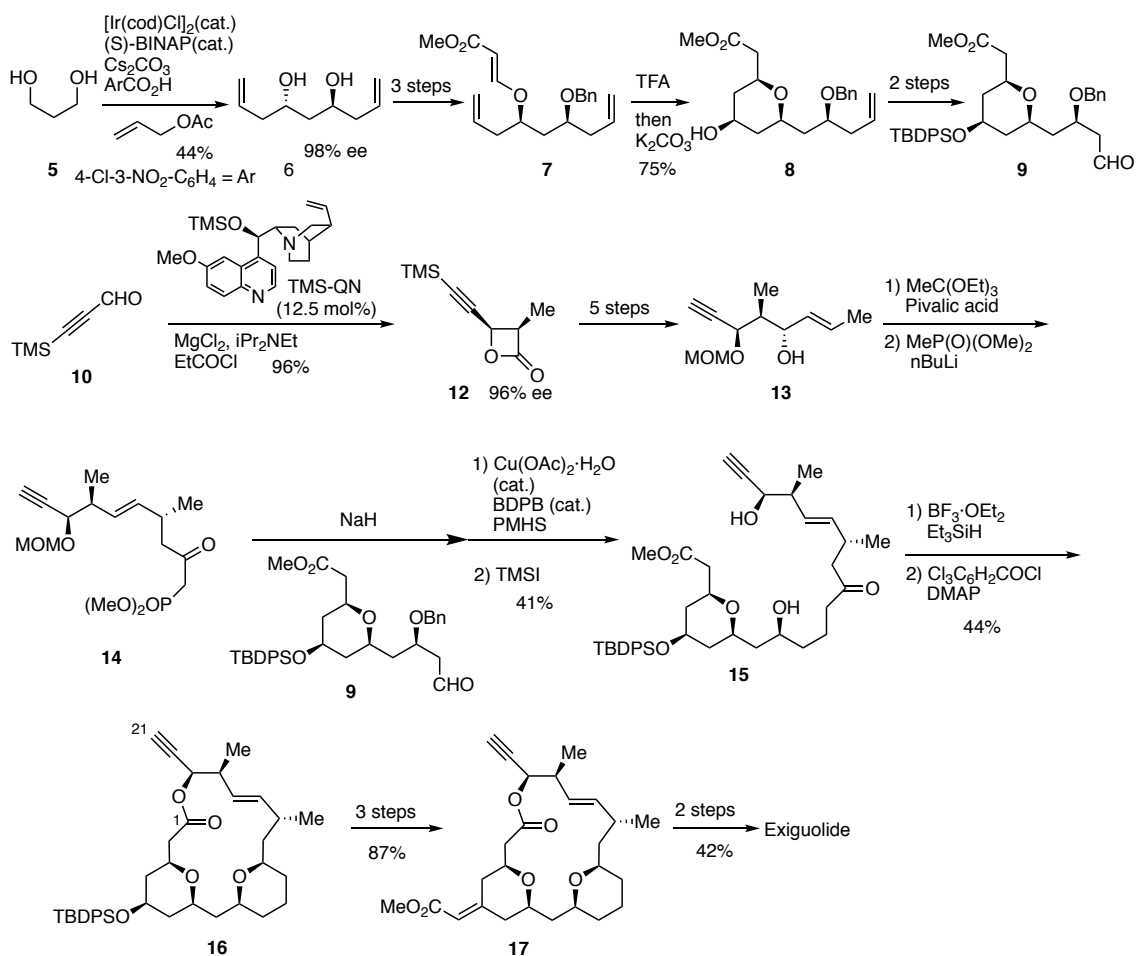


Scheme 5. Lewis acid template hetero-Diels-Alder reaction



exiguolide

そこで、分子内 Prins 反応を用いて THP 環の形成を行うこととした。5 を Ir 触媒にて不斉アリル化し、光学的にはほぼ純粋な 6 を得た。これを 7 に変換した後、TFA で処理すると分子内 Prins 反応が進行し、立体選択的に望む THP 体 8 を得ることができた。8 は収率良くアルデヒド 9 に変換可能であった。一方、我々は不斉有機触媒 TMS-QN による[2+2]環化付加反応の有用性を見出している。そこで、TMS-QN 触媒下、入手容易なアルデヒド 2 とケテンとの[2+2]環化付加反応を行い、高エナンチオ選択的に 12 を合成した。12 は Johnson-Claisen 転位等を経て、効率的にホスホン酸ジエステル 14 へ変換することができた。14 を 9 との HWE 反応により結合した後、シラン還元、山口マクロラクトン化等を経て、マクロリド 16 を合成した。さらに、3段階を経て既知の合成中間体 17 へと導き、末端アルキンのスタニル化、Stille カップリングにより(E, Z, E)-トリエンを導入し、イグジグオリドの全合成を達成した (Scheme 6)<sup>5)</sup>。



**Scheme 6. Total synthesis of exiguolide**

以上、本研究では、ルイス酸テンプレート触媒に基づく新たな環化付加反応を開拓し、多官能基化された環状化合物の高効率的かつ高立体選択的な合成を実現することができた。また、課題は残されているものの、医薬リード生物活性天然物の合成基盤となるような新しい反応手法を創出することができた点で当初の目的を達成することができた。

- 1) J. Ishihara, S. Nakadachi, Y. Watanabe, S. Hatakeyama, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 2037.
- 2) 石原 淳, *有機合成化学協会誌*, **2020**, *78* (3), 204-212.
- 3) J. Ishihara, F. Usui, T. Kurose, T. Baba, Y. Kawaguchi, Y. Watanabe, S. Hatakeyama, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 1543
- 4) J. Ishihara, Y. Ohzono, K. Oka, Y. Urayama, S. Hatakeyama, *Heterocycles*, **2019**, *99*, 1330
- 5) K. Oka, S. Fuchi, K. Komine, H. Fukuda, S. Hatakeyama, *J. Ishihara, Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 12862.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsutsumi Tomohiro, Matsumoto Moe, Iwasaki Hitomi, Tomisawa Kei, Komine Keita, Fukuda Hayato, Eustache Jacques, Jansen Rolf, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 -
2. 論文標題 Total Synthesis of Thuggacin cmc-A and Its Structure Determination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01743	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
1. 著者名 Ishihara Jun, Hatakeyama Susumi, Yamamoto Kohei, Morii Yuki, Suga Akihisa, Komine Keita, Fukuda Hayato	4. 巻 100
2. 論文標題 Synthetic Studies on Marineosins Based on a Direct Coupling Reaction of Pyrrole and $\gamma$ -Lactone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 46 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-14123	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 Ishihara Jun	4. 巻 78
2. 論文標題 Chiral Lewis Acid-template Diels-Alder Reaction and the Application of Natural Product Synthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 204 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaiishi.78.204	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 Ishihara Jun, Kawasaki Norihiko, Fukuda Hayato	4. 巻 101
2. 論文標題 Concise Synthesis of TPCA-1 and Related Thiophene-carboxamides by Cross Coupling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 707 ~ 707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)43	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 Komine Keita, Urayama Yasuhiro, Hosaka Taku, Fukuda Hayato, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 32
2. 論文標題 New entry to the enantioselective formation of substituted cyclohexenes bearing an all carbon quaternary stereogenic center	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 273 ~ 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23173	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 Komine Keita, Urayama Yasuhiro, Hosaka Taku, Yamashita Yuki, Fukuda Hayato, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 22
2. 論文標題 Formal Synthesis of (?)-Haliclolin A: Stereoselective Construction of an Azabicyclo[3.3.1]nonane Ring System by a Tandem Radical Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5046 ~ 5050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01627	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 Oka Kengo, Fuchi Shunsuke, Komine Keita, Fukuda Hayato, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 26
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Exiguolide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 12862 ~ 12867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001773	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 Ishihara Jun, Hatakeyama Susumi, Ohzono Yuka, Oka Kengo, Urayama Yasuhiro	4. 巻 99
2. 論文標題 Bimetallic Lewis Acid Template-Mediated Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reactions of 4-Siloxy-2,4-pentadienols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1330 ~ 1330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)54	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 Nishimaru Tatsuya, Eto Kohei, Komine Keita, Ishihara Jun, Hatakeyama Susumi	4. 巻 25
2. 論文標題 Total Synthesis of Lajollamycin?B	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 7927 ~ 7934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201901069	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 Ishihara Jun, Hatakeyama Susumi, Yamamoto Kohei, Morii Yuki, Suga Akihisa, Komine Keita, Fukuda Hayato	4. 巻 100
2. 論文標題 Synthetic Studies on Marineosins Based on a Direct Coupling Reaction of Pyrrole and $\gamma$ -Lactone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 46 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-14123	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 Ishihara Jun, Kawasaki Norihiko, Fukuda Hayato	4. 巻 101
2. 論文標題 Concise Synthesis of TPCA-1 and Related Thiophene-carboxamides by Cross Coupling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 707 ~ 707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)43	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 Ishihara Jun	4. 巻 78
2. 論文標題 Chiral Lewis Acid-template Diels-Alder Reaction and the Application of Natural Product Synthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 204 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.204	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 Eto Kohei, Ishihara Jun, Hatakeyama Susumi	4. 巻 74
2. 論文標題 Stereoselective synthesis of the right-hand cores of 16-methylated oxazolomycins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 711 ~ 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2017.12.036	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 Hatakeyama Susumi, Yoshimura Hikaru, Ishihara Jun	4. 巻 97
2. 論文標題 Synthetic Study of Thermolides: Stereoselective Construction of the C10-C21 Fragment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 702 ~ 702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)54	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 Ishihara Jun, Usui Fuma, Kurose Tomohiro, Baba Tomohiro, Kawaguchi Yasunori, Watanabe Yuki, Hatakeyama Susumi	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthetic Studies on Spirolides A and B: Formation of the Upper Carbon Framework Based on a Lewis Acid Template-Catalyzed Diels-Alder Reaction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 1543 ~ 1552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201804977	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 -

〔学会発表〕 計43件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 堤 智寛、松本 萌、岩崎 瞳、富澤 慧、Eustache Jacques、小嶺 敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 ツガシンcmc-Aの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 川崎 則彦、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 ビスゲルソラノリドの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶺 敬太、浦山 泰洋、保坂 拓、山下 裕貴、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 (-)-Haliclونin Aの形式合成
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡 賢吾、淵 駿介、小嶺敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 抗腫瘍活性天然物(+)-イグジグオリドの全合成
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎 則彦、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 ビスゲルソラノリドの合成研究
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎 則彦、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 海産天然物ビスゲルソラノリドの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堤 智寛、松本 萌、岩崎 瞳、富澤 慧、Eustache Jacques、小嶺 敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 ツガシン cmc-Aの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田 健斗、山中 未歩、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 海産天然物ギムノジミンの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田 淳、佐藤 晋平、小嶺 敬太、福田 隼、渡邊 瑞貴、周東 智、石原 淳
2. 発表標題 アンサマイシン系天然物サイトトリエニン Aの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 瑞紀、栗本 道隆、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 レゾルピン T1の全合成と絶対配置の決定に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jun Ishihara, Kengo Oka, Shunsuke Fuchi, Yuka Ohzono, Keita Komine, Hayato Fukuda, Susumi Hatakeyama
2. 発表標題 Progress toward the Total Synthesis of Exiguolide, an Antitumor Macrolide
3. 学会等名 the 27th French-Japanese Society of Medicinal and Fine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keita Komine, Yasuhiro Urayama, Taku Hosaka, Yuki Yamashita, Hayato Fukuda, Susumi Hatakeyama, Jun Ishihara
2. 発表標題 Formal Synthesis of Haliclolinin A Using Tandem Radical Reaction
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 賢吾, 淵 駿介, 大園侑花, 小嶺敬太, 福田 隼, 畑山 範, 石原 淳
2. 発表標題 抗腫瘍活性マクロリド天然物イグジグオリドの合成研究
3. 学会等名 第29回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶺 敬太,西丸 達也, 江藤 康平, 畑山 範, 石原 淳
2. 発表標題 ラジヨラマイシン類天然物の合成
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 賢吾, 淵 駿介, 大園侑花, 小嶺敬太, 福田 隼, 畑山 範, 石原 淳
2. 発表標題 抗腫瘍活性マクロリド天然物イグジグオリドの合成研究
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 賢吾, 淵 駿介, 大園 侑花, 小嶺 敬太, 福田 隼, 畑山 範, 石原 淳
2. 発表標題 抗腫瘍活性マクロリド天然物イグジグオリドの全合成
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福島大貴, 坂井良輔, 水流裕明, 小嶺敬太, 福田 隼, 畑山 範, 石原 淳
2. 発表標題 ジテルベン天然物クルチオリドの合成研究
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大森一樹、下岡巧弥、小嶺敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 海産天然物ポルチミンの合成研究
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎則彦、小嶺敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 ビスゲルソラノリドの全合成研究
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 純、小嶺敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 コーディアクロム類天然物グラジオピアノールの合成研究
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堤 智寛、松本 萌、岩崎 瞳、富澤 慧、Eustache Jacques、小嶺 敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 ツガシン <sup>cmc-A</sup> の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎 則彦、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 ビスゲルソラノリドの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森井優樹、菅 晃久、山元広平、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 大環状スピロイミナル天然物、マリネオシン類の合成研究
3. 学会等名 第28回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 純、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 グラジオビアノールの合成研究
3. 学会等名 創薬懇話会2018 in 志賀島
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎則彦、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 IKK-2 inhibitor VI 類縁体の短段階合成
3. 学会等名 創薬懇話会2018 in 志賀島
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦山泰洋、小嶺敬太、保坂 拓、山下裕貴、福田 隼、石原 淳、畑山 範
2. 発表標題 タンデムラジカル反応を基軸とするハリクロニンAの形式合成
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 山中未歩、仲達偲乃、渡邊由貴、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 スピロ環状イミン天然物ギムノジミンの合成研究
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福島大貴、坂井良輔、水流裕明、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 セコラブダン型ジテルペン、クルチオリドの合成研究
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 純、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 コーディアクロム類天然物グラジオピアノールの合成研究
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大森一樹、下岡巧弥、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 多環状マクロ環アルカロイド、ボルチミンの合成研究
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎則彦、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 多置換チオフェンを有するIKK-2 inhibitor VI 類縁体の合成
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡 賢吾、淵 駿介、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 抗腫瘍活性マクロリド天然物イグジグオリドの合成研究
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福島大貴、坂井良輔、水流裕明、宮原哲哉、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 セコラブダン型ジテルペン天然物クルチオリドの合成研究
3. 学会等名 第62回香料・テルペン及び精油化学に関する討論会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 森井優樹、菅 晃久、山元広平、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 大環状スピロイミナルアルカロイド、マリネオシン類の合成研究
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦山 泰洋、小嶺 敬太、保坂 拓、 山下 裕貴、福田 隼、石原 淳、畑山 範
2. 発表標題 タンデムラジカル反応を基軸とする(-)-ハリクロニン A の形式合成
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森井優樹、菅 晃久、山元広平、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 大環状スピロイミナルアルカロイド、マリネオシンA及びBの合成研究
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 碓井風馬、黒瀬朋浩、川口康徳、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 スピロリド B の環状イミン部位の合成研究
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山中未歩、仲達偲乃、渡邊由貴、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 スピロ環状イミン天然物ギムノジミンの合成研究
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西丸 達也、江藤 康平、小嶺 敬太、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 ラジヨラマイシン B の全合成と構造訂正
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福島 大貴、坂井 良輔、水流 裕明、小嶺 敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 ジテルベン天然物クルチオリドの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 賢吾、淵 駿介、小嶺 敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 抗腫瘍活性マクロリド天然物 (+)- イグジグオリドの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 J. Ishihara
2. 発表標題 Progress toward the Total Synthesis of Spirolide B, a Macrocyclic Marine Phycotoxin
3. 学会等名 The 18th Florida Heterocyclic and Synthetic Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 U. Fuma Usui, M. Yamanaka, K. Oka, S. Hatakeyama, J. Ishihara
2. 発表標題 Lewis acid template-catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction and its application towards the synthesis of macrocyclic natural products
3. 学会等名 Tateshina Conference on Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

長崎大学 薬学部 薬品製造化学研究室 <a href="http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/manufac/index-j.html">http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/manufac/index-j.html</a>
---

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------