

平成23年3月31日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2009

課題番号：19209001

研究課題名（和文）特異な細胞機能制御活性を有する創薬リード天然物の高効率合成

研究課題名（英文）Efficient Synthesis of Natural Products Having Intriguing Biological Activities Useful for Drug Discovery

研究代表者

畑山 範 (HATAKEYAMA SUSUMI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：20143000

研究成果の概要（和文）：特異な細胞機能制御活性をもつ創薬リード天然物の全合成研究を行った。その結果、グルタミン酸受容体アゴニスト活性天然物ダイシハーベイン、PP2A 阻害活性天然物ホスラクトマイシン B とホストリエシン、および抗腫瘍活性抗生物質ネオオキサゾロマイシンの効率的な合成法の開発に成功した。また、本基盤研究の途上に In(III) を触媒とする Conia-ene 反応に基づく新たな複素環合成法を開発すると共に、プロテアソーム阻害活性天然物サリノスポラミド A の全合成にも成功した。

研究成果の概要（英文）：We have studied on the total synthesis of natural products having intriguing biological activities useful for drug discovery. As a result, we have developed efficient methodologies for the synthesis of dyshiherbaine, a glutamate receptor agonist, phoslactomycin B and fostriecin, PP2A inhibitors, and neooxazolomycin, an antitumor antibiotic. In addition, we have developed a new methodology for the construction of heterocycles which relies on an In(III)-catalyzed Conia-ene reaction, and achieved the total synthesis of salinosporamide A, a proteasome inhibitor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	16,200,000	4,860,000	21,060,000
2008年度	11,800,000	3,540,000	15,340,000
2009年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
年度			
年度			
総計	33,200,000	9,960,000	43,160,000

研究代表者の専門分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成化学、全合成、天然物、創薬リード

## 1. 研究開始当初の背景

受容体や酵素などを介して細胞の機能を制御する低分子化合物が、医薬開発リードとしてあるいは生物学研究のツールとして大きな注目を集め、そのような細胞機能制御

分子の探索が天然物を中心に世界中で活発に行われている。しかしながら、たとえ有望な活性を示す化合物が見いだされたとしても、微量成分であったり、類似した化合物の混合物であったりなどの理由から、天

然からの化合物の獲得が極めて困難な場合が多々ある。また、多くの場合、毒性や化学的不安定性などの理由から、それらの軽減やさらには作用増強のための構造改変が求められる。そのような場合、全合成研究をとおしての効率的合成法の確立が極めて重要となる。ポストゲノム時代の到来で分子レベルでの細胞機能解明が強く望まれている現在、今こそ精密合成における「ものづくり力」の格段のレベルアップが必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、グルタミン酸受容体アゴニストやアンタゴニスト活性、PP2A 阻害活性、および抗腫瘍活性等の特異的な細胞機能制御活性をもち医薬開発リードや生物学研究のツールとして有望視されながら天然から純粋な形で供給が困難な状況にあるダイシハーペインとカイトセファリン、ホスラクトマイシン類天然物、およびオキサゾロマイシン類天然物を研究対象として取り上げ、全合成研究をとおしてその量的供給を可能にする効率的合成法を確立することを目的としている。また、多様な誘導体を合成することによって、活性に関わる構造情報を引き出し、これら化合物に関わる受容体や酵素などを介した細胞機能の分子レベルでの解明に貢献することも目的としている。

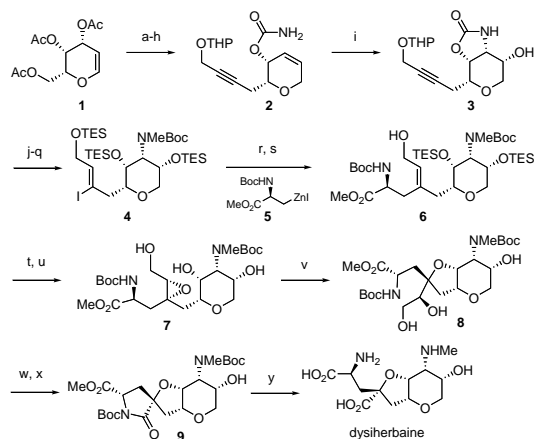
## 3. 研究の方法

それぞれの標的天然物について、高度な反応制御下に合成を行う。すなわち、ダイシハーペインに関しては、ピラン環部の官能基化、グルタミン酸単位をもつテトラヒドロフラン環の立体選択的構築を経て、全合成を達成する。カイトセファリンに関しては、右側ピロリジンコア部の立体制御合成法を開発し、アラニン側鎖の導入を経て、全合成を達成する。ホスラクトマイシン類天然物に関しては、不飽和ラクトン部の構築、C8 と C9 位水酸基ならびに C8 位アミノエチル単位の導入、および (Z, Z)-4-シクロヘキサジエンル単位の構築を経て、全合成を達成する。オキサゾロマイシン類天然物の合成に関しては、高度置換ピロリジノンコア部を含む右セグメントの合成、オキサゾール部を含む左セグメントの合成を経て、全合成を達成する。

## 4. 研究成果

(1) **ダイシハーペインの合成**: ダイシハーペインはグルタミン酸受容体にアゴニストとして作用する天然アミノ酸である。本研究では、そのグラムオーダーでの供給を可能とする効率的合成法の開発に成功した。すなわち、トリ-O-アセチル-D-ガラクトール (1) から 2 へと導いた後、分子内アミノヒドロキシル

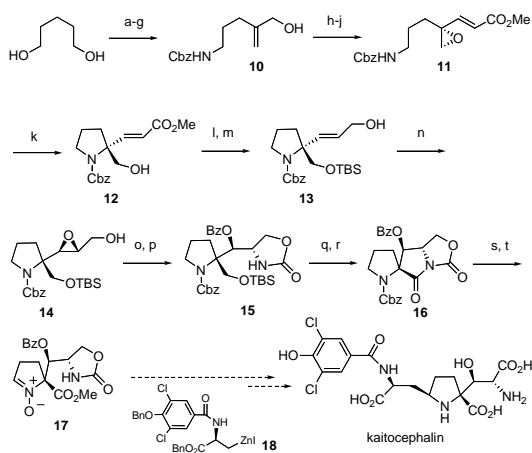
化に付し、テトラヒドロピラン環上の官能基と不斉中心を備え、3 を得た。これをプロパルギルアルコール部の還元的ヨウ素化を経てビニルヨージド 4 に変換後、5 とのクロスカップリングに続く脱シリル化により、ダイシハーペインの全炭素骨格を有する 6 を得た。6 から香月-Sharpless 不斉エポキシ化、脱シリル化、5-exo-tet 環化、過ヨウ素酸酸化、TPAP 酸化、酸加水分解を経て、ダイシハーペインの全合成を達成した。



Reagents. (a)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ; (b)  $\text{NaOMe}$ ; (c)  $\text{TBSCl}$ ; (d)  $\text{NH}_4\text{F}$ ; (e)  $\text{TiF}_4$ ; (f)  $\text{LiCCl}_2\text{OHP}$ ; (g)  $\text{TBAF}$ ; (h)  $\text{CCl}_3(\text{CO})\text{NCO}$ , then  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ; (i)  $\text{NaOH}$ ,  $t\text{-BuOCl}$ ,  $t\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ ; (j)  $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$ ,  $\text{PPTS}$ ; (k)  $\text{LiAlH}_4$ ; (l)  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ , then  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; (m)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; (n)  $\text{TESOTf}$ ; (o)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ; (p)  $\text{Red-Al}^\oplus$ , then  $\text{I}_2$ ; (q)  $\text{TESCl}$ ; (r) **5**,  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ ; (s)  $\text{TBAF}$ ; (t) (+)-DIPT,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $\text{TBHP}$ ; (u)  $\text{TBAF}$ ; (v)  $\text{PPTS}$ ; (w)  $\text{NaIO}_4$ ; (x)  $\text{TPAP}$ ,  $\text{NMO}$ ; (y)  $\text{HCl}$ .

図 1: ダイシハーペインの全合成

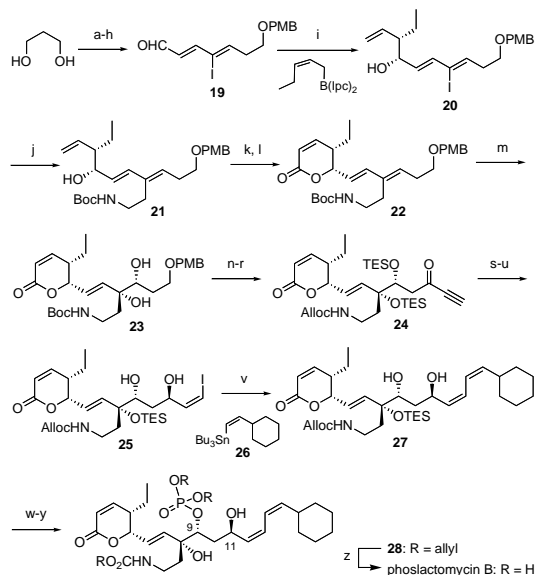
(2) **カイトセファリンの合成**: カイトセファリンはグルタミン酸受容体にアンタゴニストとして作用する天然アミノ酸である。本研究では、新規置換ピロリジン合成法を開発し、鍵中間体である右コア部の合成に成功した。しかし、終盤での左側アミノ酸部との連結が低収率であり、課題が残った。すなわち、まず、1,5-ペンタンジオールから出発し、アリルアルコール 10 の香月-Sharpless 不斉エポキシ化を経て、エポキシアクリレート 11 を光学的にほぼ純粋に得た。このものに  $\text{Pd}(0)$  触媒を作用させ辻-Trost 型反応を試みたところ、基質の光学純度を保持したまま、反応中心での 2 重反転が起こり、12 が高収率で生成した。次に、12 から 13 に導き、 $m\text{CPBA}$  でエポキシ化し、14 を単一の異性体として得た。このものをベンゾイルイソシアナートに続いて  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で処理し、位置及び立体選択的に窒素原子を導入し 15 とした後、シリル基の除去と Jones 酸化を行い、ラクタム 16 に導いた。さらに、16 から  $\text{Cbz}$  基を除去後、酸化し、カイトセファリンの右コア部であるニトロン 17 を得た。ここで、18 との反応により左アミノ酸部の連結を試みたが、目的とするカップリング体は 20%以下の低収率であり、カイトセファリンの全合成達成までは至らなかった。



Reagents . (a) DHP, PPTS; (b) TsCl; (c) NaNa<sub>3</sub>; (d) PPTS, MeOH; (e) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, then (Me<sub>2</sub>N=CH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>·I<sup>-</sup>; (f) NaBH<sub>4</sub>; (g) PPh<sub>3</sub>, THF then CbzCl; (h) (-)-DIPT, Ti(OiPr)<sub>4</sub>, TBHP; (i) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N; (j) (MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, NaH; (k) (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd, Et<sub>3</sub>N; (l) TBSOTf; (m) DIBAH; (n) mCPBA; (o) PhN=C=O; (p) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; (q) TBAF; (r) H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>; (s) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; (t) Urea·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeReO<sub>3</sub>.

図 2 : カイトセファリンの合成研究

(3) **ホスラクトマイシン B の合成** : ホスラクトマイシン類天然物 (PLM) は放線菌の培養液から単離された抗生物質であり、強力な細胞毒性作用と高選択的なプロテインホスファターゼ 2A (PP2A) 阻害作用を示す。本研究では、ホスラクトマイシン B の全合成を達成し、より幅広い一般性を持った PLM の合成法の開発に成功した。すなわち、1,3-プロパンジオールから合成したアルデヒド **19** に対して不斉ペンテニル化を行い、高収率かつ高エナンチオ選択的に *syn*-アルコール **20** が得られることを見出した。

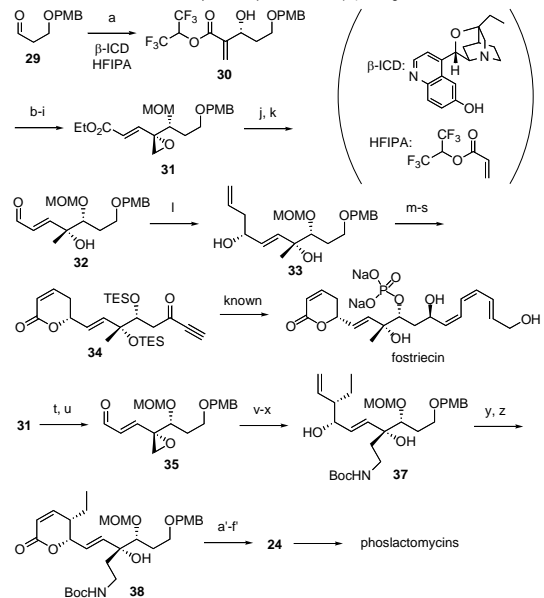


Reagents. (a) p-(MeO)PhCH<sub>2</sub>Cl, KOH; (b) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N; (c) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NaH, I<sub>2</sub>; (d) DIBAH; (e) TEMPO, Ph(OAc)<sub>2</sub>; (f) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, (g) DIBAH; (h) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N; (i) (Z)-2-pentene, t-BuOK, n-BuLi, then (+)-(ipr)<sub>2</sub>BOMe, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O; (j) CH<sub>2</sub>=CHNH<sub>2</sub>Boc, 9-BBN, then NaOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>; (k) CH<sub>2</sub>=CHCOCl, i-Pr<sub>3</sub>NEt; (l) Grubbs' 2nd; (m) K<sub>2</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>·K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·(DHQD)<sub>2</sub>PHAL·K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>; (n) HCl, then NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>COCl; (o) TESOTf; (p) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N; (q) HCCMgBr, CeCl<sub>3</sub>; (r) Dess-Martin periodinane; (s) NaI, AcOH; (t) aq AcOH; (u) Me<sub>4</sub>NB(OAc)<sub>3</sub>; (v) **26**, Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (w) TBSOTf; (x) 1H-tetrazole, (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>PN(i-Pr)<sub>2</sub>, then 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; (y) aq HF; (z) Bu<sub>3</sub>SnH, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O.

図 3 : ホスラクトマイシン B の全合成

ついで、鈴木・宮浦カップリングにより C8 位アミノエチル基を導入し **21** に変換後、閉環メタセシスを経て **22** を合成した。続いて、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化により **23** に導き、さらに 5 段階を経て、鍵中間体 **24** を合成した。この間、複数の反応点をもつ基質においても閉環メタセシスが高い位置選択性で進行すること、不斉ジヒドロキシル化が位置および立体選択的に進行することを見出した。続いて、**24** からヨウ化水素の *Z* 選択的付加、C9 水酸基を足場とした C11 カルボニル基の *syn* 選択的還元を経て **25** に導いた。最後に、**26** との Stille カップリングを経て、ホスラクトマイシン B の全合成を達成した。また、鍵中間体 **24** からイノン部へのヨウ化水素付加における C12 位オレフィンの幾何異性の制御と C11 位カルボニル基還元時における *syn*, *anti* 立体制御を組み合わせ、C11 位水酸基と C12 位オレフィンに関する残る可能な三つの異性体の合成にも成功した。このことから、本合成法は、天然物はもとより多くの同族体の合成にも適用でき、誘導体合成にとって柔軟的な合成法であることを示すことができた。

(4) **PLM の一般合成法の開発** : 以前開発した  $\beta$ -イソクブレジン ( $\beta$ -ICD) を触媒とする不斉 Baylis-Hillman 反応に基づく PLM の一般合成法を開発した。すなわち、**29** に不斉 Baylis-Hillman 反応を適用し *R* 配置の **30** を高エナンチオ純度で合成後、ジアステレオ選択的にエポキシ化し、**31** を得た。

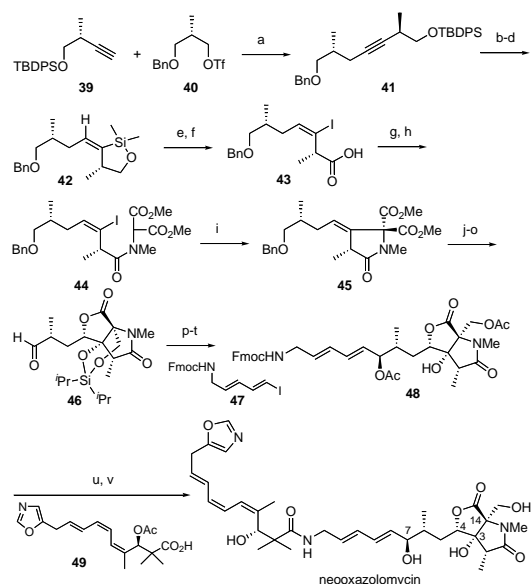


Reagents. (a)  $\beta$ -ICD, HFIPA; (b) Et<sub>3</sub>N, MeOH; (c) TBSOTf; (d) DIBAH; (e) Dess-Martin periodinane; (f) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NaH; (g) TBAF; (h) VO(acac)<sub>2</sub>, TBHP; (i) MeOCH<sub>2</sub>Cl; (j) LiEt<sub>3</sub>BH; (k) Dess-Martin periodinane; (l) (MeO)<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, (R)-p-tol-BINAP, AgF; (m) ClCOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; (n) Grubbs' 2nd; (o) ZrCl<sub>4</sub>, i-PrOH; (p) TESOTf; (q) DDQ; (r) Dess-Martin periodinane; (s) HCCMgBr, CeCl<sub>3</sub>; (t) DIBAH; (u) Dess-Martin periodinane; (v) (Z)-2-pentene, t-BuOK, n-BuLi, then (+)-(ipr)<sub>2</sub>BOMe, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O; (w) LiCN-acetone; (x) LiAlH<sub>4</sub>, then Boc<sub>2</sub>O; (y) ClCOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; (z) Grubbs' 2nd; (a) ZrCl<sub>4</sub>, i-PrOH; (b) HCl, then CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>COCl; (c) TESOTf; (d) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N; (e) HCCMgBr, CeCl<sub>3</sub>; (f) Dess-Martin periodinane.

図 4 : PLM の一般合成法の開発

次に、**31** から **32** に変換後、不斉アリル化、閉環メタセシスを経て、我々のホストリエシン合成の鍵中間体 **34** に導いた。ここにおいて、ホストリエシンの形式全合成に成功した。一方、**31** から **35** に変換後、不斉ペンテニル化、シアニドイオンによるエポキシドの開裂、閉環メタセシス等を経て **38** とし、さらに 6 段階を経て前述のホスラクトマイシン B 合成の鍵中間体 **24** に導いた。この段階で、ホストリエシンも含めた PLM の一般不斉合成ルートの開発に初めて成功した。

(5) **ネオオキサゾロマイシンの合成**: ネオオキサゾロマイシンは放線菌が産生する一連のオキサゾロマイシン類天然物の一つであり、抗腫瘍活性や抗ウイルス活性を示す。本研究では、ネオオキサゾロマイシンの全合成を達成し、他のオキサゾロマイシンの合成にも適用できる一般性を持った合成法の開発に成功した。すなわち、(S)-ヒドロキシイソ酪酸メチルから得られる **39** と **40** をカップリングし **41** に導き、分子内ヒドロシリル化、ヨウ素化、Jones 酸化を経てカルボン酸 **43** に変換した。これをアミド化し **44** に変換後、Pd(0) 触媒分子内エノールアルケニル化反応に付し、**45** を合成した。続いて、**45** の  $\alpha$  面からのジヒドロシリル化と同時にラクトン形成し、一挙に、C3、C4、C14 位の 3 連続不斉中心を構築した。次に、エステルの化学選択的な還元、水酸基の保護、脱ベンジル化、酸化を経て、アルデヒド **46** を得た。



Reagents. (a)  $n\text{-BuLi}$ ; (b) TBAF; (c)  $(\text{HMe}_2\text{Si})_2\text{NH}$ ; (d) platinum-1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane complex (Pt(DVDS)); (e)  $\text{I}_2$ ,  $\text{CsF}$ ; (f)  $\text{H}_2\text{CrO}_4$ ; (g)  $\text{SOCl}_2$ ; (h) 2-(methylamino)malonate; (i)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; (j)  $\text{OsO}_4$ , NMO; (k)  $\text{LiOH}$ ; (l)  $[\text{Me}_2\text{N}=\text{CHCl}]^+\text{Cl}^-$ , then  $\text{NaBH}_4$ ; (m)  $i\text{-Pr}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ ; (n)  $\text{H}_2$ , Pd-C; (o) Dess-Martin periodinane; (p) **47**,  $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ; (q) Dess-Martin periodinane; (r) L-Selectride; (s) HF-pyridine; (t)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; (u) DBU, then **49**, BOPCI,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; (v)  $\text{LiOH}$ , then HCl.

図 5: ネオオキサゾロマイシンの全合成

ここで、**47** との野崎-檜山-岸カップリングを行った後、酸化、還元で新たに生じた C7 位不斉中心の立体化学を整え、さらに環状シリルアセタールの除去に続いてアセチル化を行い、右セグメント **48** に導いた。最後に、Fmoc 保護基を除去後、既知の左セグメント **49** との縮合と加水分解を行い、ネオオキサゾロマイシンの全合成を達成した。

(6) **新規複素環合成法の開発**: 種々のアルキニルアミノマロン酸エステル **50** について  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を触媒とする Conia-ene 反応を検討した。その結果、アルケニルインジウム中間体 **51** を経て、5 員環、6 員環、7 員環ラクタムや、ピロリジン、ピペリジン、イソキノリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランなど多様な複素環化合物が形成できることを見出した。また、非末端アセチレン基質では、立体選択的に E 体が得られること、反応点近傍に不斉中心をもつ基質でも、ラセミ化しないことを明らかにした。

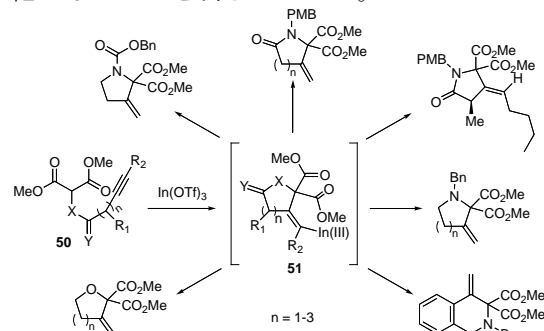
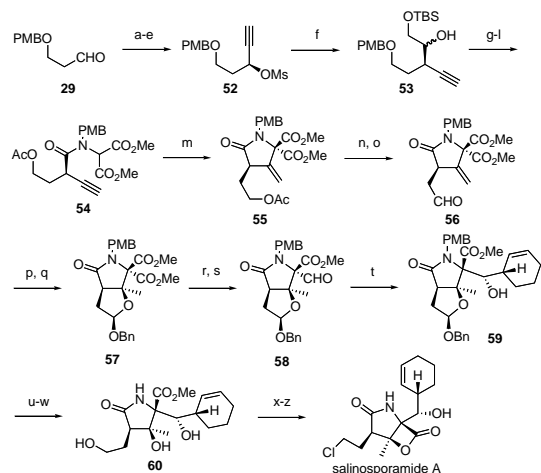


図 6:  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を触媒とする Conia-ene 反応

(7) **サリノスポラミド A の合成**: サリノスポラミド A はバハマ沖深海から採取された細菌、*Salinospora* 属の培養液より単離された天然物であり、強力なプロテアソーム阻害活性を示す。本研究では、上記の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  を触媒とする Conia-ene 反応に基づき、サリノスポラミド A のエナンチオ選択的立体制御合成を達成した。すなわち、アルデヒド **29** からメシラート **52** に導き、アレニル亜鉛種を経由する (t-ブチルシリルオキシ) アセトアルデヒドへの付加を行い、**53** を高エナンチオ選択的に得た。続いて、**53** からアミド **54** に変換後、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  を触媒とする Conia-ene 反応に付し、ほぼ定量的に **55** を得た。次に、リパーゼを用いる温和な条件でアセタートを加水分解後、**56** に酸化し、セレノラクトール化に続いてラジカル的脱セレニル化を行い、環状アセタール **57** を立体選択的に得た。さらに、**57** のコンベックス側のエステルを選択的に還元後、酸化し、アルデヒド **58** を単一の生成物として得た。最後に、Corey らの方法に準じ、シクロヘキセニル化、 $p$ -メトキシベンジル基の除去、ベンジル基の除去、およびラクトールの還元、エステルのカルボン酸への変

換、β-ラク톤の形成、塩素化を経て、サリノスポラミドAの全合成を達成した。本合成は、触媒量の不斉源のみを用いて行ったサリノスポラミドAの初の不斉全合成である。



Reagents. (a) *n*-BuLi, TMSCH<sub>2</sub>; (b) Dess-Martin periodinane; (c) Ru[(S,S)-TsDPEN](p-cymene), *i*-PrOH; (d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; (e) MsCl, Et<sub>3</sub>N; (f) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>Zn, then TBSOCH<sub>2</sub>CHO; (g) DDO; (h) AcCl, collidine; (i) TBAF; (j) CrO<sub>3</sub>, HIO<sub>4</sub>; (k) (COCl)<sub>2</sub>; (l) PMBNHC(CH<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>; (m) In(OTf)<sub>3</sub>; (n) Lipase PS, phosphate buffer; (o) Dess-Martin periodinane; (p) PhSeBr, AgBF<sub>4</sub>, PhCH<sub>2</sub>OH; (q) AIBN, (*n*-Bu)<sub>3</sub>SnH; (r) NaBH<sub>4</sub>; (s) Dess-Martin periodinane; (t) cyclohex-2-enylzinc chloride; (u) CAN; (v) Na, liq. NH<sub>3</sub>; (w) NaBH<sub>4</sub>; (x) (Me<sub>2</sub>ATeMe)<sub>2</sub>; (y) BOPCl; (z) Ph<sub>3</sub>PCl<sub>2</sub>.

図7：サリノスポラミドAの全合成

## 5. 代表的な研究成果

(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17件)

(1) Enantio- and Stereoselective Route to the Phoslactomycin Family of Antibiotics: Formal Synthesis of (+)-Fostriecin and (+)-Phoslactomycin B, S. M. Sarkar, E. N. Wanzala, S. Shibahara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2009**, 5907-5909. 査読有り

(2) Entry to Heterocycles Based on Indium-Catalyzed Conia-Ene Reactions: Asymmetric Synthesis of (-)-Salinosporamide A, K. Takahashi, M. Midori, K. Kawano, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244-6246. 査読有り

(3) Asymmetric Total Synthesis of (+)-Phoslactomycin B, S. Shibahara, M. Fujino, M. Tashiro, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2139-2142. 査読有り

(4) A Highly Stereocontrolled Total Synthesis of Dysiherbaine, K. Takahashi, T. Matsumura, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2007**, 4158-4160. 査読有り

(5) Total Synthesis of Neooxazolomycin, E. O. Onyango, J. Tsurumoto, N. Imai, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6703-6705. 査読有り

〔学会発表〕(計49件)

(1) Shaheen M. Sarkar, Everlyne N. Wanzala, Setsuya Shibahara, Keisuske Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Enantio- and Stereoselective Route to the Phoslactomycin Family of Antibiotics: Synthesis of (+)-Fostriecin and (+)-Phoslactomycin B, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto (Japan), November 11 (2009).

(2) Susumi Hatakeyama, New Approach To Heterocycles via Conia-Ene Type Reactions: Synthesis of Salinosporamide A and Neooxazolomycin, The 20th French and Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Bordeaux (France), September 9 (2008).

(3) Susumi Hatakeyama, Indium-catalyzed Conia-Ene Reaction for Alkaloid Synthesis, IUPAC 17th International Conference on Organic Synthesis, Daejeon (Korea), June 26 (2008).

(4) 芝原攝也, 藤野正堂, 田代表理, 高橋圭介, 石原 淳, 畑山 範, PP2A 阻害活性天然物 Phoslactomycin B の全合成, 第50回天然有機化合物討論会, 福岡, 2008年10月1日.

(5) 高橋圭介, 緑 美智子, 石原 淳, 畑山 範, Conia-ene 型反応に基づく新規ラクタム構築法: Salinosporamide A と Neooxazolomycin の合成, 第49回天然有機化合物討論会, 札幌, 2007年9月20日.

〔図書〕(計3件)

(1) 畑山 範, 天然物の全合成 2000~2008 (有機合成化学協会 編), 化学同人, pp 53-54, p 148, pp 152-153, p 250 (2009).

(2) 畑山 範, 進化を続ける有機触媒 (有機合成を革新する第三の触媒) (丸岡啓二 編), 7章シンコナルカロイド触媒を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応, 化学同人, pp 87-94 (2009).

(3) 畑山 範, 創薬をめざす有機合成戦略 (進化する医薬品づくり) (宍戸宏造, 新藤充 編), 9章ビタミンD<sub>3</sub>誘導体の合成, 化学同人, pp 91-97 (2007).

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/index.j.html>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

畑山 範 (HATAKEYAMA SUSUMI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 20143000

(2) 研究分担者

石原 淳 (ISHIHARA JUN)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・  
准教授

研究者番号：80250413

高橋 圭介 (TAKAHASHI KEISUKE)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・  
助教

研究者番号：60380854