

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02847

研究課題名(和文) 生合成拡張型骨格多様化合成によるマクロ環状分子群創製と機能創出

研究課題名(英文) Biogenetically inspired synthesis of skeletally diverse macrocyclic scaffolds and evaluation of their function

研究代表者

大栗 博毅 (Oguri, Hiroki)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授

研究者番号：80311546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：天然物の優れた生体制御機能を合成化学的に拡張するアプローチとして、“骨格多様化合成”をマクロ環状中分子群へ展開した。生合成プロセスを模倣しつつ、合成化学的な展開を見据えて適切な官能基を導入した多能性中間体を設計・合成した。骨格形成反応の位置・立体・エナンチオ選択性を制御するための合成論理や戦略の提案と体系化を進めた。多能性中間体に潜在する多彩な反応性を協同的に引き出し、三次元構造の多様性に富んだ多官能性のマクロ環状骨格群を系統的に合成した。興味深い生物活性を発現する天然物に類似した生体機能性低・中分子群の系統的合成を革新する基盤技術を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生合成を模倣しつつ有機合成を駆使して柔軟に拡張するアプローチで、天然物を合理的に改変し、生体機能分子の探索資源を現実的なコストで創製する。分子を形作る骨格や立体化学、活性発現に重要な官能基を自在に改変し、生体機能性と構造多様性を兼ね備えた中分子群を系統的に合成する。中分子に特有の分子認識能力を顕在化させるケミカルバイオロジーを展開し、医薬品リード化合物を創出するプラットフォームを開発する。

研究成果の概要(英文)：As a synthetic approach to generate variants of natural products, we developed divergent processes to produce systematic collections of skeletally diverse macrocyclic molecules possessing middle-sized molecular weights. To explore biogenetically inspired synthetic approach, we designed and synthesized multi-potent intermediate with installation of appropriate functional groups. We aim to formulate logic and strategies of the divergent synthesis toward generation of skeletally diverse molecules with the control of regio-, stereo- and enantio-selectivities. By synergistically exploiting the versatile reactivities underlying in the multipotent intermediates, we have synthesized densely-functionalized macrocyclic skeletons with wide variation of three-dimensional structures. We have developed a fundamental technology that allows concise and systematic synthesis of small and medium-sized functional molecules relevant to the biologically intriguing natural products.

研究分野：天然物化学・有機合成化学・ケミカルバイオロジー

キーワード：骨格多様化合成 生合成模倣 マクロ環状分子群 中分子 インドールアルカロイド ハリシクラミン  
多能性中間体 含窒素骨格

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

コンビナトリアル化学は、多種類の化合物群の供給を可能とした。しかし、 $sp^2$  炭素含有率の高い平板なヘテロ芳香環同士のカップリングが多用されるので、三次元的な構造のバリエーションは限定的である。一方、複数の  $sp^3$  不斉炭素で構成される天然物や生体高分子は複雑な凹凸を持つ分子表面を提示し、多点相互作用による特異性の高い分子認識により生命現象を司る情報伝達を制御する。①精緻な天然物群と従前の化合物ライブラリーとの構造特性のギャップをどうすれば改善できるのか？②低・中分子創薬を革新するために天然物骨格をどのように活用すればよいのか？多様性/生物学/機能指向型合成等が提唱され、三次元構造多様性と生体機能性を兼ね備えた化合物群を創製するアプローチが模索されている。筆者らは、③マクロ環を有する天然物骨格に特有の分子認識能力を顕在化させるアプローチを追求することで、ケミカルバイオロジーの新展開、生体機能性分子の創製を合理的に推進できるのではないかと考えて、本アプローチの実効性・有用性を実証していく。

### 2. 研究の目的

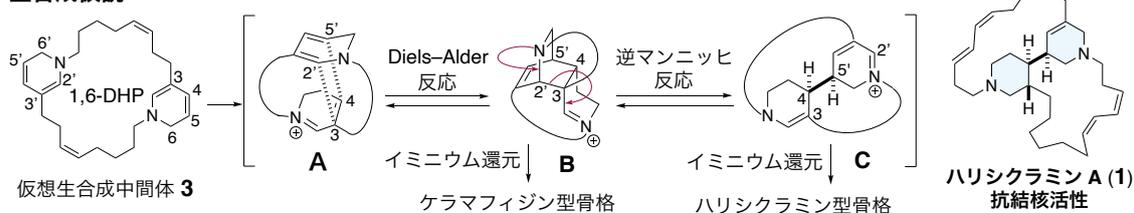
天然物の優れた生体制御機能を合成化学的に拡張するアプローチとして、筆者らが提起してきた“骨格多様化合成”の新しい可能性を追求する。生合成を模倣しつつ、合成化学的な展開を見据えて適切な官能基を導入した多能性中間体を設計・合成する。多能性中間体と平衡にある複数の縮環骨格を作り分け、骨格形成反応の位置・立体・エナンチオ選択性を制御するための合成論理や戦略の提案と体系化を進める。ジヒドロピリジン/ビスピロリジノインドリンに潜在する多彩な反応性を協同的に引き出し、一連のアルカロイド群や合成アナログ群を系統的に骨格多様化合成する。骨格や立体化学を指標として構造と機能の相関を評価する。三次元構造の多様性に富んだ多官能性のマクロ環状骨格群を系統的に合成し、既存の化合物ライブラリーとは一線を画した高次構造スキファールド群を現実的なコストで創製する。高次構造を有する低・中分子群の系統的合成と機能創出を革新する基盤技術を開発する。

### 3. 研究の方法

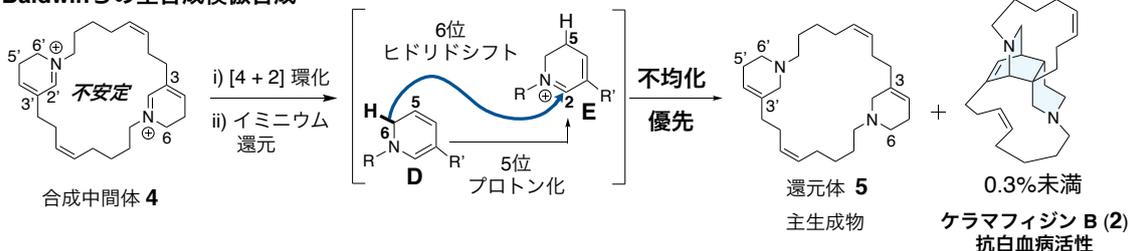
[ハリシクラミン類の含窒素母骨格の生合成模倣型合成]マンザミンアルカロイドは、最も骨格のバリエーションに富んだ天然物群の一つであり、強力な抗結核/抗マラリア活性等を発現する。Baldwin, Marazano らは、単純な構築ブロックからジヒドロピリジン (DHP) 環を持つ中間体が骨格構築の鍵となる生合成仮説を提唱した。ハリシクラミン類やケラマフィジン類を含むマンザミンアルカロイド群の生合成では、仮想中間体のジヒドロピリジン (DHP) プロトン化で生じるイミニウムカチオン **A** から正/逆 Diels-Alder 反応と逆/正マンニッヒ反応により相互変換可能な平衡混合物 (中間体 **A**, **B**, **C**) が関与する推定生合成機構が提唱されている。これらの仮説に基づき生合成模倣合成が検討されてきたが、天然型骨格の実践的合成は未解決の課題である。生合成仮説を提唱した Baldwin らは合成中間体 **4** から **2** への変換を確認したものの、収率は 0.3%未満であった。1,6-DHP **D** の 5 位プロトン化で生じる活性化学種 **E** では、想定された [4+2] 環化よりも 6 位からのヒドリドシフトによる不均化反応が優先的に進行し、還元体 **5** が主生成物として得られた。

本研究では、DHP 環を持つ共通の中間体に潜在する多彩な反応性を引き出し、天然物の構造を簡略化せずに骨格の異なる一連のマンザミンアルカロイド群を系統的に構築する。DHP 環部位の安定性と反応性を合理的に調節できる多能性中間体を設計し、ビスピペリジンの連結様式が異なる天然・非天然型アルカロイド骨格群を短工程でつくり分ける。仮想生合成中間体 **1** に官能基を導入し、①ジヒドロピリジン (DHP) の安定性向上、②活性種  $\pi$  電子密度の合理的な変化、③マクロ環状中間体の配座制御による環化様式多様化、④位置・立体・エナンチオ選択性の制御を目論んでいる。DHP 環ならではの求電子/求核性を協同的に活用して天然・非天然型アルカロイド骨格群を作り分ける。生合成経路を模倣しつつ有機合成を駆使して柔軟に拡張するアプローチで、天然物を合理的に改変した生理活性分子の探索資源を現実的なコストで創製する。

## 生合成仮説



## Baldwinらの生合成模倣合成



[ $\alpha$ -ヘリックスを模倣するマクロ環状中分子群の骨格多様化合合成と機能評価] タンパク質間相互作用を制御する合成中分子の開発は、次世代の医薬品創製に直結する。がん細胞では過剰に発現した転写活性化因子群が DNA 結合性核内受容体とタンパク質間相互作用し、悪性化遺伝子群の転写を促進する。転写活性化因子に存在する LxxLL/LLxxL モチーフは  $\alpha$ -ヘリックス構造を形成し、3つの疎水性側鎖の空間配置がタンパク質間相互作用の鍵となる。したがって、LxxLL/LLxxL モチーフの三次元構造を精密に模倣した中分子群を設計・合成できれば、転写活性化因子と核内受容体との相互作用を合理的に変調・制御可能となる。 $\alpha$ -ヘリックス構造を模倣した中分子群の創製と機能評価は、転写システムを標的とした一般性の高い中分子創薬プラットフォームとして有望である。本研究では、 $\alpha$ -ヘリックスを形成する LLxxL モチーフにおける3つのロイシン側鎖の空間配置を模倣した 14 / 15 員環マクロ環状分子群を設計・合成した。

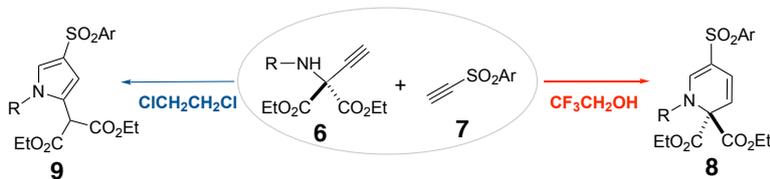
[ビスピロリジノインドリン骨格を基盤としたマクロ環状中分子の設計・合成・機能評価] ピロリジノインドリン骨格を有するアルカロイドの全合成研究が報告されてきたが、マクロ環状骨格を有するオリゴマーを設計・合成するアプローチはほとんど検討されていない。本研究では、ピロリジノインドリン骨格を構成単位とする大環状オリゴマーを設計し、簡便に合成する手法を開発する。生体親和性が高く、大量供給可能な光学活性アルカロイド骨格の構造特性を活用した生体機能性分子を創製する。

## 4. 研究成果

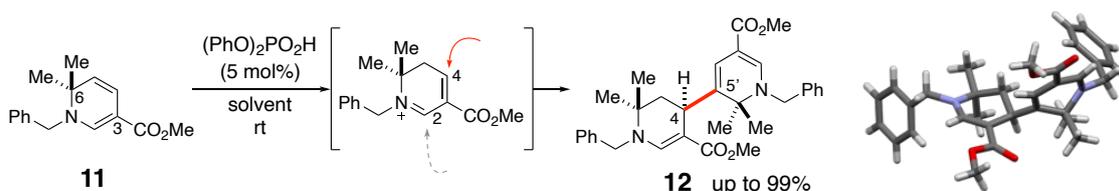
[ハリシクラミン類の含窒素母骨格の生合成模倣型合成] 不均化反応を抑制しつつ、活性化学種の反応性を制御するため、3位と6位に官能基を導入した 1,6-DHP (8, 11 等) を設計・合成した。3位には電子求引基を共役させて① DHP 環の安定性向上 ②共役イミニウムカチオン活性種の4位の求電子性向上 ③ $\pi$ 電子密度の合理的改変 ④位置・立体・エナンチオ選択性制御等を目指した。また、6位をジェミナル二置型の四級炭素とすることで、6位ヒドリド転位を伴う不均化反応の完全な抑制を目指した。

上記の分子設計を基盤として、まず、二量化反応後に除去可能な *gem*-ジエステル基を6位に導入した DHP 群の合成を検討した。カチオン性銅触媒によるエンインの 6-endo 環化反応を基盤とする 1,6-DHP の簡便で柔軟な合成法 (*Nat. Chem.* 2014, *Org. Biomol. Chem.* 2015, *Bioorg. Med. Chem.* 2017) を確立していたが、6位に *gem*-ジエステル基を導入したエンイン基質に適応すると、環化の効率が格段に低下し、目的の 1,6-DHP (8 等) の合成が困難となった。

高度に官能化させた 1,6-DHP の新規合成法を開発する試行錯誤の過程で、*gem*-ジエステル基を有する二級アミン 6 ヘスルホニルアセチレン 7 を作用させると環化反応が自発的に進行し、1,6-DHP 8 をワンポットで構築できることを見出した。興味深いことに、金属触媒が不要なメタルフリーの本ワンポット反応では、ピロール環 9 も生成した。更に、反応溶媒の選択により DHP 8, ピロール環 9, エンイン化合物の作り分けに成功した (*Tetrahedron Lett.* 2021)。

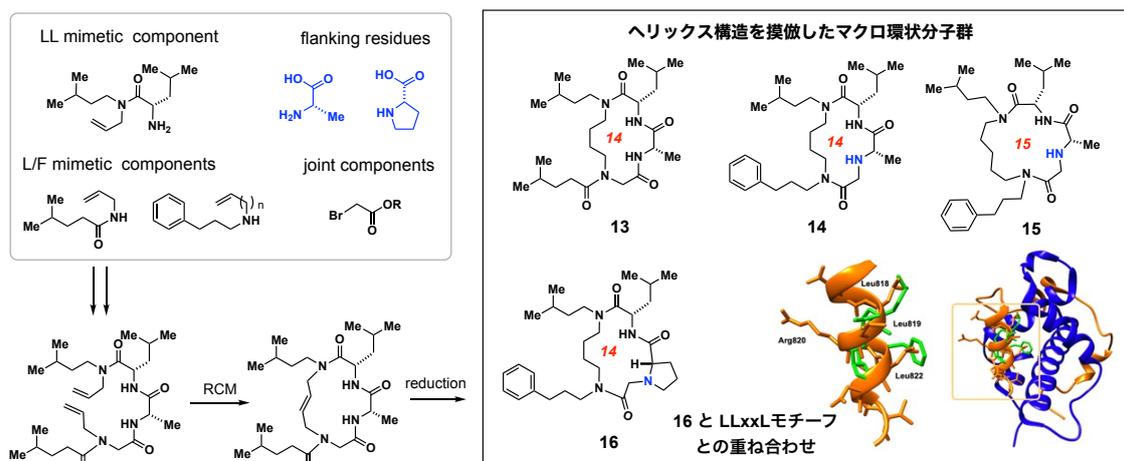


3位に電子吸引基を共役させ、6位に *gem*-ジエステル基を導入した 1,6-DHP **11** を基質として、合成を模倣した位置選択的二量化反応を検討した。**11** を様々な Brønsted 酸触媒で活性化すると、4位と5'位での位置選択的な二量化が室温で速やかに進行し、ハリシクラミン型二量体 **11** を高収率で合成できることを見出した。基質 **11** をアセトニトリルへ溶解させ、ジフェニルリン酸触媒 (5 mol%) を加えて、室温で 15 分間攪拌するだけの極めて簡便な操作で、ハリシクラミン型二量体 **12** を定量的な収率 (99%) で合成することに成功した (*J. Org. Chem.* 2022, *Selected as a Supplementary Cover*)。本二量化は、金属触媒や添加剤が不要であり、グラムスケールでの合成が可能である。



脱炭酸により除去可能なジメチルエステル基を6位に有する DHP 等を含む 10 種類の基質群においても位置選択的な二量化が効率良く進行した。一方、3位に電子吸引基の代わりにベンゼン環を共役させた基質では、二量化反応が進行しなかった。これにより、3位に導入した電子吸引基が4位の求電子性を向上させ、5'位からの求核攻撃による共役付加の反応性向上と位置選択性の制御に重要な役割を果たしていることが分かった。二量体 **12** を酸触媒存在下で加熱すると、単量体 **11** への逆反応が進行することを見出した。また、**11** とジエノフィルとの [4+2] 環化反応も室温で進行し、付加体を与えた。不均化反応を抑制した DHP (**11** 等) を用いた合成化学的アプローチにより、合成を模倣した本二量化反応において複数のカチオン性中間体との間に平衡が存在する可能性が示唆された。

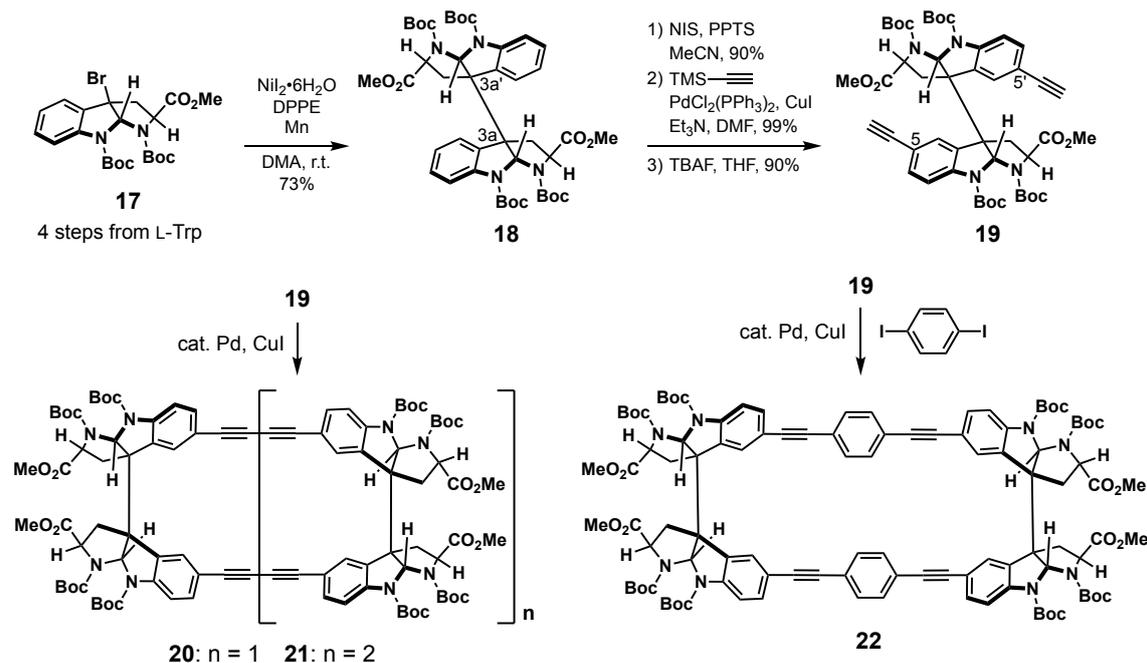
[ $\alpha$ -ヘリックスを模倣するマクロ環状中分子群の骨格多様化合成と機能評価] 構築ブロックをモジュラー式に順次連結し、ジエンを導入した環化前駆体を6段階で合成した。閉環オレフィンメタセシス反応により 14 員環骨格を構築した。LxxLL モチーフに類似した疎水性相互作用領域 (LLxxL, FxxFL モチーフ等) への適用も視野に入れ、二重結合の還元、置換基やマクロ環の員数を改変した中分子群 **13-16** を設計・合成した。



マクロ環状骨格を有するヘリックス模倣分子群 (**13-16** 等) やそれらの環化前駆体等を用いて、ガン悪性化に関与する転写因子である低酸素誘導因子 (HIF-1 $\alpha$ ) に対する転写阻害活性を評価した (国内共同研究)。レポーター遺伝子アッセイの結果、ペプチド型マクロ環 **13** では転写阻害活性をほとんど検出できなかったのに対し、アミノ基を導入した 3 種のマクロ環状中分子

**14-16** は、HIF-1 $\alpha$  による転写を濃度依存的に阻害した [IC<sub>50</sub> 7~10  $\mu$ M]。さらに、プロリンユニットを第三級アミンとして導入した **16** では、HIF-1 を介した低酸素応答シグナルとの関連が推測される複数のガン細胞においても、*in vitro* での増殖阻害活性を発現した。HIF-1 $\alpha$  と転写活性化因子とのドッキングシュミレーションにより、ヒット化合物 **16** と転写阻害活性を示さなかった **13** を比較した。上図に示したように **16** では三つの疎水性側鎖が HIF-1 中の LLxxL モチーフ側鎖の空間配置を精密に模倣できるのに対し、**13** では、L2, L5 側鎖とうまく重ならないことが示唆された。一連の実験結果を踏まえて、含窒素マクロ環 **16** が HIF-1 $\alpha$  と CBP とのタンパク質間相互作用の阻害により、HIF-1 $\alpha$  が関与する転写を抑制した可能性を示した (*Bioorg. Med. Chem.* 2021)。このようにタンパク質間相互作用部位となる  $\alpha$ -ヘリックス疎水性側鎖の空間配置を精密模倣するアプローチにより、転写システムを制御可能なマクロ環状中分子群を創り出すことができた。

[ビスピロリジノインドリン骨格を基盤としたマクロ環状中分子の設計・合成・機能評価] キラル C<sub>2</sub> 対称型ビスピロリジノインドリン (BPI) 骨格 **17** を基盤として、機能性分子群を創製している (*Org. Biomol. Chem.* 2018 selected as front cover, *J. Org. Chem.* 2018, *ChemBioChem* 2019 selected as front cover & VIP article)。本研究では、BPI 骨格の 5/5' 位に末端アセチレンを導入した環化前駆体 **19** を設計した。Glaser 反応や菌頭カップリングを適用し、フェニルアセチレン部位の  $\pi$  共役を拡張してマクロ環状オリゴマー骨格を一挙に構築する合成法を開発した。L-トリプトファンを出発原料とし、第三級ベンジルブロマイド **17** を立体選択的に四工程で合成した。ニッケル触媒を用いた二量化反応により隣接四級炭素を構築し、マルチグラムスケールで BPI 骨格 **18** を得た (*Org. Biomol. Chem.* 2014)。芳香環 5/5' 位をヨウ素化した後、末端アセチレンを導入した環化前駆体 **19** を合成した。



マクロ環化前駆体 **19** を用いて Glaser カップリングの反応条件を検討した。塩化銅と配位子 TMEDA を用いた条件では、24 員環、36 員環骨格を形成した環状体 **20**, **21** の収率はそれぞれ 10% 未満であった。ヨウ化銅と PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を触媒とすると 24 員環 **20** の収率が 22% にまで向上した。更に、パラジウム触媒の配位子を dppf とした条件で 24 員環 **20** を 65% の収率で得ることに成功した。パラジウムの代わりにニッケル触媒を用いる条件で、36 員環骨格 **21** の収率を若干向上(5%→13%)させることができた。24 員環 **20** の X 線結晶構造解析により、ジイン同士が交差した特異な大環状骨格を形成していることを明らかにした。UV・CD スペクトル等で **20-22** のキロプティカル特性を評価している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Wayama Toshiaki, Arai Yuta, Oguri Hiroki	4. 巻 87
2. 論文標題 Regiocontrolled Dimerization of Densely Functionalized 1,6-Dihydropyridines for the Biomimetic Synthesis of a Halicyclamine-type Scaffold by Preventing Disproportionation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5938 ~ 5951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c00212	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 Tanifuji Ryo, Haraguchi Naoto, Oguri Hiroki	4. 巻 1
2. 論文標題 Chemo-enzymatic total syntheses of bis-tetrahydroisoquinoline alkaloids and systematic exploration of the substrate scope of SfmC	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Chem	6. 最初と最後の頁 100010 ~ 100010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tchem.2022.100010	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 Arai Yuta, Oguri Hiroki	4. 巻 78
2. 論文標題 Divergent synthesis of functionalized dihydropyridines and pyrroles via metal-free one-pot domino reactions of a gem-disubstituted propargyl amine and an alkynyl sulfone	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153283 ~ 153283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153283	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 Shimizu Takahiro, Takahashi Norihito, Huber Vincent J., Asawa Yasunobu, Ueda Hiroki, Yoshimori Atsushi, Muramatsu Yukiko, Seimiya Hiroyuki, Kouji Hiroyuki, Nakamura Hiroyuki, Oguri Hiroki	4. 巻 30
2. 論文標題 Design and synthesis of 14 and 15-membered macrocyclic scaffolds exhibiting inhibitory activities of hypoxia-inducible factor 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115949 ~ 115949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115949	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 Oguri Hiroki	4. 巻 50
2. 論文標題 Synthesis and Structural Diversification of Artemisinins towards the Generation of Potent Anti-malarial Agents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 924 ~ 937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200920	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 Bonepally Karunakar Reddy, Takahashi Norihito, Matsuoka Naoya, Koi Hikari, Mizoguchi Haruki, Hiruma Takahisa, Ochiai Kyohei, Suzuki Shun, Yamagishi Yutaka, Oikawa Hideaki, Ishiyama Aki, Hokari Rei, Iwatsuki Masato, Ootoguro Kazuhiko, O?mura Satoshi, Kato Nobutaka, Oguri Hiroki	4. 巻 85
2. 論文標題 Rapid and Systematic Exploration of Chemical Space Relevant to Artemisinins: Anti-malarial Activities of Skeletally Diversified Tetracyclic Peroxides and 6-Aza-artemisinins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9694 ~ 9712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01017	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 Koi Hikari, Takahashi Norihito, Fuchi Yasufumi, Umeno Tomohiro, Muramatsu Yukiko, Seimiya Hiroyuki, Karasawa Satoru, Oguri Hiroki	4. 巻 18
2. 論文標題 A fully synthetic 6-aza-artemisinin bearing an amphiphilic chain generates aggregates and exhibits anti-cancer activities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5339 ~ 5343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D00B00919A	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 Tanifuji Ryo, Minami Atsushi, Oguri Hiroki, Oikawa Hideaki	4. 巻 37
2. 論文標題 Total synthesis of alkaloids using both chemical and biochemical methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Natural Product Reports	6. 最初と最後の頁 1098 ~ 1121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9NP00073A	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 Yorimoto Sadaiwa, Tsubouchi Akira, Mizoguchi Haruki, Oikawa Hideaki, Tsunekawa Yoshiaki, Ichino Tomoya, Maeda Satoshi, Oguri Hiroki	4. 巻 10
2. 論文標題 Zn(OTf) <sub>2</sub> -mediated annulations of N-propargylated tetrahydrocarbolines: divergent synthesis of four distinct alkaloidal scaffolds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 5686 ~ 5698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9SC01507H	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 Wada Mitsuhiro, Suzuki Hiroyuki, Kato Mitsuyasu, Oikawa Hideaki, Tsubouchi Akira, Oguri Hiroki	4. 巻 20
2. 論文標題 Stereodivergent Synthesis of Bispyrrolidinoindoline Alkaloidal Scaffolds and Generation of a Lead Candidate with Stereospecific Antiproliferative Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 1273 ~ 1281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201800815	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16件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Hiroki Oguri
2. 発表標題 Biogenetically-inspired synthesis of skeletally diverse alkaloidal scaffolds
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021, Strategies and Tactics for Complex Molecule Synthesis (#351) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Oguri
2. 発表標題 Systematic Diversification of Macrocyclic Scaffold of Ecteinasclidin: Generation of Antitumor Agents
3. 学会等名 AIMECS 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大栗博毅
2. 発表標題 マクロ環多様化による中分子アルカロイド創薬新技術
3. 学会等名 JST 戦略的創造研究推進事業 新技術説明会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大栗博毅
2. 発表標題 ケミカルバイオロジー研究を指向した化学合成プロセスの開発
3. 学会等名 第46回 浜薬研究交流セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大栗博毅
2. 発表標題 天然物の元素置換戦略：モジュラー式迅速合成・中分子化・創薬リード創製
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会（広島）一般シンポジウム “薬学領域に貢献するメディシナルケミストリー最前線”（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大栗博毅
2. 発表標題 生合成を拡張した化学 - 酵素ハイブリッド合成プロセスの開発を目指して
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度大会（仙台）シンポジウム “天然物研究の現在と未来”（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Oguri
2. 発表標題 Design and Synthesis of Mid-sized 6-Aza-artemisinins
3. 学会等名 Asian Chemical Biology Initiative 2021 Online Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大栗博毅
2. 発表標題 生合成を拡張したアセンブリーライン合成プロセスの開発を目指して
3. 学会等名 日本プロセス学会2020ウィンターシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroki Oguri
2. 発表標題 Design, Synthesis, and Self-assembly of Mid-sized Molecules Exploiting Natural Product Inspired Scaffolds
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-6) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroki Oguri
2. 発表標題 Concise and divergent access to alkaloidal scaffolds by integrating organic and biogenetic synthesis
3. 学会等名 The Fourth A3 Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Oguri
2. 発表標題 Concise Synthesis of Natural Products and their Variants: a Chemoenzymatic and an Element Implantation Approach
3. 学会等名 The14th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Oguri
2. 発表標題 Artificial assembly lines for divergent synthesis of natural products and their variants
3. 学会等名 The 27th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Oguri
2. 発表標題 Development of divergent synthetic processes to explore frontiers in natural product chemistry
3. 学会等名 Let's Leap! Challenges in Organic Chemistry, Department of Chemistry, School of Science, The University of Tokyo (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大栗博毅
2. 発表標題 生合成拡張型合成の新展開と機能創発への挑戦
3. 学会等名 理研シンポジウム：第14回有機合成化学フロンティア (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大栗博毅
2. 発表標題 生合成拡張型合成プロセスの開発と機能性中分子群創製
3. 学会等名 微生物ウィーク2019 コラボシンポジウム：放線菌が生産する構造多様性に富んだ化合物とその応用への展開（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大栗博毅
2. 発表標題 天然物合成化学と生合成工学・超分子化学との融合を目指して
3. 学会等名 産総研 第82回触媒化学融合研究センター講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hiroki Oguri	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 357
3. 書名 In Middle Molecular Strategy: Flow Synthesis to Functional Molecules, Chapter 10, pp161 Edited by Koichi Fukase, Takayuki Doi.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院理学系研究科化学専攻天然物化学（大栗）研究室  <a href="http://natural.chem.s.u-tokyo.ac.jp/">http://natural.chem.s.u-tokyo.ac.jp/</a>          東京大学大学院理学系研究科化学専攻天然物化学研究室  <a href="http://natural.chem.s.u-tokyo.ac.jp/index.html">http://natural.chem.s.u-tokyo.ac.jp/index.html</a></p>
---

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
---------	---------