

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590035

研究課題名(和文) 神経栄養因子増強活性天然物 6 , 7 および 7 , 20-ジヒドロキシアノネンの合成

研究課題名(英文) synthetic study of dihydroxyanonens, neurotrophic effect increasing natural products

研究代表者

江角 朋之 (Esumi, Tomoyuki)

徳島文理大学・薬学部・講師

研究者番号：50315264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円、(間接経費) 1,290,000円

研究成果の概要(和文)：6 , 7 および 7 , 20-ジヒドロキシアノネンは神経栄養因子増強作用を有することから、抗アルツハイマー病薬や学習改善薬開発のためのリード化合物として多くの研究者から期待されている。我々はキラルオキサゾリジノンに不斉補助基を持つ、 α -不飽和カルボン酸へのジビニル銅試薬の1,4-付加反応が高いジアステレオ選択性で進行し、テトラアルキルキラル四級炭素を構築できることを見いだした。続けてSHMDSで処理したのち、ヨードメタンと反応させ、 α -メチル化を行うと高ジアステレオ選択的に隣接位に不斉中心を導入することも見いだした。

研究成果の概要(英文)：Dihydroxyanonens attract many researchers as lead compounds for the development of anti-Alzheimer's disease or the learning improvement drugs due to the increasing effect to the activity of neurotrophins. In this study, we achieved the construction of tetraalkyl chiral quaternary carbon center utilizing diastereoselective 1,4-addition of divinylcuplate to the unsaturated carboxylic acid consisting chiral oxazolidinone as a chiral auxiliary in high diastereoselectivity. Subsequently, the 1,4-adduct was reacted with iodomethane after the treated with SHMDS, converted to α -alkylated compound with high diastereoselectivity. These reactions allowed to induce chiralities at C8,9 of dihydroxyanonens. The removal of oxazolidinone was hard. The usual basic condition, hydroxyperoxide with alkaline or reduction did not proceed. Eventually, we found that LiAlH₄ reduction after the substitution with sodium ethylthiolate give the corresponding alcohol in high yield.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：tetraalkylated center all-carbon center asymmetric reaction 1,4-addition alkylation dihydroxyanonene organic synthesis quaternary

1. 研究開始当初の背景

急速に進む高齢化によりアルツハイマー型認知症を始めとする神経変性疾患に苦しむ患者が世界中で急増している。これらの疾患は患者本人のみならず、介護に当たる家族にも大きな負担をかけるため、その特効薬の登場が渴望されている。このような背景の下、アルツハイマー型認知症に関する研究が精力的に行われてきたが、1970年代に大脳皮質や海馬におけるコリンアセチルトランスフェラーゼの減少と痴呆の程度が相関することが示され、脳内アセチルコリン量の減少がその原因の一つと考えられるようになった。(コリン仮説)この考えに基づき、治療薬の開発が進められ、1999年、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルが我が国初の治療薬として承認された。ドネペジルは現在でも国内唯一のアルツハイマー型認知症治療薬であるが、病態そのものの進行を完全には抑制できないことに加え、種々の副作用が生じることも報告されている。一方、近年になり、アミロイド β の沈着がアルツハイマー病の発症に深くかかわっていることが明らかとなってきた。(アミロイド仮説)このため、アミロイド前駆体タンパクからアミロイド β を生成する酵素(β -セクレターゼ)の働きを阻害する薬剤の開発が試みられているが、実用化には至っていない。これとは別に、神経細胞そのものを活性化させる薬物の開発も行われている。すなわち、内因性物質である神経栄養因子(NGF)は神経細胞の分化誘導、生存維持、修復、保護などの作用を有する事から治療薬への展開が期待された。しかし、NGFはタンパク質であり、脳-血液関門を通過できないため、脳内に直接投与しなくてはならず治療に用いることは困難である。そこで、NGF産生促進物質の探索が盛んに行われているが有力な物質は見つかっていない。こうした中、福山教授ら(徳島文理大学・薬学部)はネオピブサニンA、B¹、タラウミジン²、ホーノキオール³、メリラクトン⁴といった神経栄養因子様活性を有する天然物を続々と単離してきた。これらの化合物はNGF非存在下にもかかわらずPC12細胞またはラット胎児大脳皮質および海馬由来の初代培養神経の細胞死保護作用や突起進展促進活性を示すことから、神経変性疾患治療薬開発のリードとして注目されている。申請者らはこれらの物質が有する重要な生理活性と特異な化学構造に興味をひかれ、福山教授らと協力してそれらの全合成研究を行ってきた。その結果、ホーノキオールおよびタラウミジンの全合成^{5,6}を達成し、ネオピブサニンBの初のエナンチオ選択的形式合成⁷を達成した。現在、その誘導体を使用して詳細な作用機序の解明を行っているところである。

最近、福山教授らはブラジル産 *Ptychopetalum olacoides* Benth.の樹皮から単離した新規物質6 \square ,7 \square および7 \square ,20-ジヒドロ

キシアノネンがNGF存在下PC12細胞の突起進展促進活性を示すことを明らかにした。⁸本化合物はNGF非存在下では活性を示さないことから上記化合物とは異なる機構で活性を示していることが強く示唆され、他薬物とは相補的な治療薬の開発に繋がるものと期待されている。しかしながら、天然から得られる量はわずかであるため、合成による安定かつ大量供給が望まれている。そこで、申請者はそれらを効率的に合成できるルートを開発を行うことにした。一方、最近、申請者らはキラルオキサゾリジノン不斉補助基を持つ \square , \square -不飽和カルボン酸誘導体1に対するビニル銅試薬2の1,4-付加反応により、高ジアステレオ選択的にテトラアルキル不斉四級炭素を構築できることを見いだした。⁹さらに、(+)-バクチオールの全合成⁹および(+)-ネオピブサニンBの形式合成達成⁷によって本反応の有用性の一端を示すことができた。そこで、その不斉1,4-付加反応を利用して9位テトラアルキル四級炭素を構築することを鍵とした合成ルートで6 \square ,7 \square および7 \square ,20-ジヒドロキシアノネンの合成を試みることにした。研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

まず、上記不斉1,4-付加反応の条件を最適化し、9位テトラアルキル四級炭素を高い立体選択性で構築する。続いて、キラルオキサゾリジノン不斉補助基とした不斉アルキル化による8位不斉の導入を検討する。これらの反応を鍵として6 \square ,7 \square および7 \square ,20-ジヒドロキシアノネンの全合成を達成する。また、開発した合成ルートを応用し、種々の誘導体を合成し、構造-活性相関を調べるための試料の調製を行う。

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義
ジヒドロキシアノネン類は昨年、その単離の報告がなされたばかりであり、合成に関する報告は皆無である。クレロガン型骨格を持つ天然物は多く知られているが、12位にフラン環を持つ点、6または20位に水酸基を持つ点などは特異的であり、また、9位テトラアルキル四級炭素の存在は合成的見地から見てチャレンジングである。よって、本合成により高エナンチオ選択的な全合成が達成できれば、合成法で示すような不斉1,4-付加および不斉アルキル化の連続反応が合成化学的に有用な方法であること示すことが出来る。さらに、これらはNGF増強作用を持つ脂溶性低分子の探索という独自のアプローチの下、単離された化合物であり、現在、研究されている他のアルツハイマー型痴呆症治療薬のいずれとも異なる作用機構をもつことが示唆されるため、これらを基にした研究は新規作用機構を持つ薬物の創製に繋がるものと期待できる。

2. 研究の目的

6 α ,7 α および 7 α ,20-ジヒドロキシアノネンはブラジル産 *Ptychopetalum olacoides* Benth.の

樹皮から単離された神経栄養因子増強活性を有する新規クレロダン型ジテルペンであり、アルツハイマー型認知症を始めとする神経変性疾患治療薬開発のためのリードとして期待されている。申請者は当研究室で開発した不斉 1,4-付加反応による 9 位テトラアルキル四級炭素の立体選択的構築および不斉アルキル化連続反応を鍵としてそれらの効率的な合成ルートの開発を行い、その作用機構の解明に必要な試料の供給を行うことでアルツハイマー型認知症を始めとする神経変性疾患治療薬の開発に寄与することを目指す

3. 研究の方法 1 年目：プロピオール酸メチルから出発し、不斉補助基としてキラルオキサゾリジノンを含む 11 を調製後、11 に対するビニル銅試薬の不斉 1,4-付加反応および不斉アルキル化の連続反応を行い 8,9 位の不斉炭素を構築する。

2 年目：11 を 5 へと導いた後、分子内 Diels-Alder 反応を行って *trans*-デカリン骨格を形成させ、さらに、フラン部を導入して 7□□,20-ジヒドロキシアノネンの全合成を達成する。

3 年目：2 年目までで開発した合成ルートを利用し、6□,7□□ジヒドロキシアノネンおよび誘導体を合成する。

7□□,20-ジヒドロキシアノネンの合成計画を以下に示す。まず、最も不安定なフラン環部を合成の最終段階で S_N2 反応により導入することとし、ヨウ素体 3 に導いた。3 は 4 の脱 TBS 化に続くヨウ素化により容易に導くことが可能であると考えた。4 の *trans*-デカリン骨格はトリエン 5 の分子内 Diels-Alder 反応により構築するものとし、さらに、逆合成解析を進めるとケトン 7 へと遡ることができる。すなわち、7 のケトン部を水素化ホウ素ナトリウムで立体選択的に還元し、アルコール 6 へと変換後、SEM により保護することで 5 を得ることが出来ると考えた。7 の還元の際には Felkin-Anh モデル 7a を用いた経験則から、望む 7□-OH 体が優先して得られるものと予想した。7 の C6-7 位の結合は□-ラク톤 10 を Weinreb 試薬で処理した後、生じた水酸基を TBS で保護して得られる Weinreb アミド 8 と Grignard 試薬 9 とのカップリングにより形成させることとした。10 には□種の不斉中心が存在するため、その合成に際しては、いかにして高立体選択的に不斉を導入出来るかが鍵となる。申請者は最近、キラルオキサゾリジノンを不斉補助基に持つ□,□-不飽和カルボン酸誘導体に対するビニル銅試薬の 1,4-付加反応が高いジアステレオ選択性で進行し、テトラアルキル不斉四級炭素を構築できることを見いだしている。そこで、9 位のテトラアルキル四級炭素はその不斉 1,4-付加反応を利用して構築することとし、前駆体を□,□-不飽和カルボン酸の *S*-フェニルオキサゾリジノン誘導体 11 と定めた。銅錯体

11a に対し、ビニル銅試薬がフェニル基の立体障害を避けて□面から攻撃するため、その立体化学は望む 9*R* となると予想した。また、8 位メチル基の立体選択的な導入に関しては 1,4-付加体 12 に存在するキラルオキサゾリジノン部を不斉補助基として再度利用できないか検討することとした。すなわち、12 を塩基で処理して生じるエノレート 12a は金属イオンと 6 員環状錯体を形成すると予想され、二重結合に関しては立体障害の少ない *E* 体となると予想される。これをヨードメタンで処理すると、フェニル基の立体障害を避けて□面で反応が起こり、望む 8*S* 体が優先して生成するもの期待した。さらに、13 を酸処理することにより、選択的脱 TBS 化、脱オキサゾリジノン化およびラクトン化が一挙に進行し、10 が得られるものと考えた。11 は以下の様にして調製可能と考えた。すなわち、市販のプロピオール酸メチルをヨウ化ナトリウムで処理して生じるエノレート 14 とパラホルムアルデヒドを反応させ、立体選択的にヨードアルケン 15 を得、さらに 16 に変換した後、パラジウム触媒存在化、一酸化炭素挿入を伴うオキサゾリジノンとのカップリングに付し、11 へと導く計画である。15 の立体化学に関してはエノレート 14 の□面がヨウ素原子により遮蔽されるため、□面でホルムアルデヒドと反応し、*Z* 体が生じるものと予想した。

4. 研究成果

テトラアルキル化された不斉四級炭素を含む連続不斉中心は天然物によく見られる構造単位です。ここに示します様にその立体配置や置換様式も様々でこれらを任意に作り分けることが可能な方法の開発は合成化学上非常に重要な課題です。しかしながら、その効率的かつ汎用性のある方法はあまり知られていませんでした。一方、当研究室ではこのような α,β -不飽和カルボン酸のキラルオキサゾリジノン誘導体をジビニル銅試薬と反応させると高いジアステレオ選択性でテトラアルキル不斉四級炭素を構築できることを見いだしています。これらのことを背景に単一の化合物から出発し、任意の立体化学でテトラアルキル化された不斉四級炭素を含む連続不斉中心を有する多岐の化合物を分岐的に合成可能なルートの開発を行うことにしました。ここにその戦略を示します。(E)- α,β -不飽和カルボン酸誘導体に関する 1,4-付加反応の立体選択性はこのような六員環銅錯体の *s*-シス配座において立体障害の少ない β 面から攻撃が起こることによって発現します。一方、出発原料に(*Z*)-体を用いて 1,4-付加反応を行えば、このような中間体への β -攻撃により (*E*)-体とは逆の絶対配置を持つ付加体得られるものと予想しました。さらに、これらの 1,4-付加体を SHMDS で処理した後、ヨードメタンと反応させた場合、オキサゾリジノンの支配を受け、既存の 4 級炭素の不斉に関係

なく、 β -攻撃を受け、生成物の立体配置はどちらも同じ(2*R*)-配置になるものと期待しました。ちなみに α 位に置換基を導入すると優先順位が変わりますので、この位置の立体表記は逆になります。これらのことをふまえ、全体の合成経路をこのように計画しました。4級炭素のメチル基と α -位の置換基がアンチのものは、3-ブチン-1-オールを根岸ヨードメチル化、一酸化炭素挿入を伴うキラルオキサゾリジノンとのカップリングおよび不斉1,4-付加反応により得られるこのものを塩基で処理した後、ハロゲン化アルキルと反応させることで得られると考えました。一方、4級炭素のメチル基と α -位の置換基がシンのもは根岸ヨードメチル化の変法により(Z)-ヨードアルケンへと立体選択的に変換後、同様な条件により導けるものと考えました。では、実際の実験結果についてお話しします。基質の調製はすでに報告した方法に従い、ここに示します方法で行いました。まずは3-ブチン-1-オールを根岸ヨードメチル化により(E)-ヨードアルケンへと立体選択的に導き、水酸基を TBDPS 基で保護してこのものを得ました。つづいて、一酸化炭素雰囲気下テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを触媒とし、リチオ化した(R)-フェニルオキサゾリジノンと反応させ、 α,β -不飽和カルボン酸のオキサゾリジノン誘導体へと変換後、テトラビニルスズとフェニルリチウムから発生させたビニルリチウムをシアン化銅と反応させて調製したビニル銅試薬と反応させ、 α -メチル化の基質となる1,4-付加体を高収率かつ高ジアステレオ選択的に得ました。早速、 α -メチル化について検討しました。1,4-付加体を THF 中 1.5 当量の SHMDS で処理した後、3 当量のヨードメタンと反応させたところ、高収率かつ高ジアステレオ選択的に α -メチル体を得られました。このものを酢酸存在下 TBAF で処理して得た δ -ラク톤の矢印で示したこれらの位置に NOESY 相関が観測されたことから α -メチル体の絶対配置が(2*R*,3*R*)であると決定できました。次に本基質を用いた α -アルキル化の有用性と限界を探るべくいくつかのアルキルハライドとの反応を検討しました。まず、ヨードメタンに代えてヨードエタンを用いたところ反応は全く進行しませんでした。一方、アリルまたはベンジルハライドに関してはプロマイドがほとんど反応しないのに対し、アイオダイドでは比較的高い収率かつまずまずのジアステレオ選択性で α -アルキル体を得られました。エントリー1,2の結果からヨードアルキルに関してはメチルが限界であり、より大きなアルキル基の導入は困難であることが判明しました。一方、エントリー4で得られるアリル化体の二重結合部を足場とし、置換基導入を行えば、種々の構造に変換可能であり、その弱点は補えるものと考えています。次にシン体の合成に着手しました。まず、3-ブチン-1-オールをメチルアルミネーション

後、3日間加熱して異性化させ、ヨウ素で処理して(Z)-ヨードアルケンを立体選択的に得ました。次いで、水酸基を TBDPS 基で保護し、パラジウム触媒存在下一酸化炭素挿入を伴うオキサゾリジノンとのカップリングを行い、(Z)-配置を持つ α,β -不飽和カルボン酸のオキサゾリジノン誘導体へと変換しました。これに対し、先と同様な条件下ジビニル銅試薬による1,4-付加反応を行ったところ、逆の(R)-配置を持つ付加体がまずまずのジアステレオ選択性で得られてきました。得られた付加体を先と同様な条件下 α -メチル化に付したところ、予想通り(2*R*,3*R*)-配置を持つ生成物が得られました。その立体配置は酢酸存在下 TBAF で処理し、 δ -ラク톤へと変換し、NOESY を測定したところ、この両矢印で示す部分に相関が見られたことから決定できました。ところで、本反応を利用して合成を進めるにはオキサゾリジノン部を除去しなくてはなりません。しかしながら、 α -アルキル体の α 位の置換基の立体障害のため、1位カルボニル基への求核攻撃が著しく妨げられており、加水分解や還元反応などがほとんど進行せず、最適な方法を見つけるまで大変苦労しましたが、最終的にはリチオ化したエタンチオールを α -アルキル体と反応させ、チオエステルへと変換後、LAH で還元することで両異性体とも効率よくアルコール体へと導きました。現在、こちらの異性体をミクロシオニン2、こちらの異性体をアノネンへと導くことを検討中です。以上、我々は3-ブチン-1-オールから出発し、根岸ヨードメチル化により(E)または(Z)-ヨードアルケンへと変換後、それぞれパラジウム触媒存在下一酸化炭素挿入を伴うオキサゾリジノンとのカップリング、不斉1,4-付加反応、不斉 α -アルキル化およびオキサゾリジノン部のチオエステルを経由する還元的除去によりテトラアルキル化四級不斉炭素を含む二連続不斉中心を有する鍵中間を任意の立体化学で合成するルートの確立に成功しました。ネオビブサニン A,B は本学福山教授らにより単離構造決定された新規ジテルペンであり、強力な神経栄養因子様活性を示すことからアルツハイマー病治療薬開発のリードとして注目されています。構造的には 6.5.5 の三環性骨格とテトラアルキル不斉四級炭素を含む4連続不斉中心を持つことが特徴です。この様に興味深い生物活性と化学構造から多くの合成化学者の興味を魅くこととなり、単離から3年後、Williamsらにより(±)-ビスエビ体の合成が報告され、続いて本学今川教授および西沢教授らにより(±)-ネオビブサニン B の全合成が達成されました。さらに1年後、我々は初のエナンチオ選択的形式合成に成功しました。しかしながら、エナンチオ選択的な全合成はいまだ達成されておらず、また、立体選択性や工程数など改良すべき点も多く残されています。そこで、今回我々はより効率的な方法論を確立し、初のエナンチオ選択的

合成を達成すべく検討を行いました。まず、我々は本研究の鍵となるテトラアルキル不斉四級炭素を含む連続不斉中心の構築法の開発に取り組みました。その結果、この様なキラルオキサゾリジノン不斉補助基を持つ a,b-不飽和カルボン酸誘導体への 1,4-付加反応が高いジアステレオ選択性で進行し、テトラアルキル不斉四級炭素を構築できることを見いだしました。さらに、1,4-付加体を基質とし塩基性条件下種々のアルデヒドと反応させるとアルドール反応の後、オキサゾリジノンの脱離を伴ってラクトン化が起こり、 β -ラクトンが単一の生成物として得られることを見いだしました。これにより、テトラアルキル不斉四級炭素を含む 2 連続不斉中心の構築が可能となった訳です。そこで、この方法をネオピブサニン B の全合成に応用すべく、次の様な合成戦略を立てました。簡単に説明しますと、まず、11 位テトラアルキル不斉四級炭素は先の不斉 1,4-付加反応により構築し、10 位の不斉は先のアルドールにより導入することにしました。すなわちゲラン酸のオキサゾリジノン誘導体をジアリル銅試薬と反応させ、続いて SHMDS 処理の後、アクロレインと反応させてこの様な β -ラクトン中間体に導く計画です。また、A-環は閉環メタセシス反応、B-環は Baylis-Hillman 反応および Michael 付加反応、C-環はケタール化により形成するものとし、もう一つ、本合成成功の鍵となるのは 4 位の不斉をいかにコントロールし、導入するかということです。ここに Williams および今川らの 4 位不斉炭素構築法を示します。Williams らはこの様なエノンへのジチアン法によりアルキル基の導入を行いました。この様に β 面がメチル基によって遮蔽されているため、望まない立体異性体のみが得られる結果となりました。一方、今川らはジメトキシベンジル基によるキレーション効果を利用し、高いジアステレオ選択性で 4 位不斉の導入に成功しています。対して我々はこの様なエキソオレフィン体へ酸化的に酸素導入を行えば、立体障害の小さい α 面から反応が進行し、望む立体化学が得られるものと期待しました。この様な考えのもとこの様なエキソメチレン体へのオスミレーションを試みたところ、エンドオレフィンが優先してジヒドロキシル化されるのみで望むこのものは得られませんでした。そこで、今回この様なアリルアルコールへの立体選択的エポキシ化を行うことで 4 位不斉の導入が出来ないか検討することにしました。以下、その結果について報告します。まず、(E)-ゲラン酸を (S)-フェニルオキサゾリジノンと縮合させ、不斉 1,4-付加反応の基質となるこのものを得ました。続いて、ジアリル銅試薬の 1,4-付加反応について検討しました。まず、先に述べましたジビニル銅と同様な条件、すなわち、アリルリチウムとシアン化銅から調製した試薬を用い反応を行ったところ、1,2-付加体であるこのものと

このものが得られるのみで目的とする 1,4-付加体は全く得られませんでした。一方、アリルマグネシウムクロライドから調製した試薬を用いると高収率かつ高立体選択的に目的物のみが得られました。ビニル銅とアリル銅の反応性の違いについて以下の様に推測しました。まず、1,4-付加についてはいずれも進行しており、反応系内でこの様な 1,4-付加体が生成します。これはオキシコープ転位によりこの様なアミナル体と平衡を生じます。ここで、カウンターイオンがリチウム円である場合、分子内キレーションによる安定化が小さいためオキサゾリジノンの脱離が起こり、結果として平衡は全て右に傾き 1,4-付加体は消滅します。その結果、見かけの 1,2-付加体得られるものと考えました。一方、マグネシウムイオンの場合、ルイス酸性が高いためこの様な分子内キレーションにより安定化され、脱離が起こらないものと推測されます。続いて、1,4-付加体の不斉アルドール反応と A-環部の形成について検討しました。まず、1,4-付加体を SHMDS で処理した後、アクロレインと反応させたところ、予想通り、高い立体選択性で反応が進行し、望む β -ラクトンが単一の生成物として得られました。続いて、LAH 還元によりジオールへと変換後、第一世代のグラブス触媒存在下閉環メタセシス反応を行い、A-環部を形成することが出来ました。ゲラン酸からこの段階までわずか 5 段階での達成です。次に、ジオールの 1 級水酸基を保護し、デスマーチン酸化し、エノンへと変換しました。ここで、バイリス-ヒルマン反応による 3 位へのヒドキシメチル基の導入について検討しました。ここにはお示しませんが、違う基質を用いた場合も含め、ホスフィン系、スルフィド系、アミン系の触媒を用い、種々検討した結果、反応性が非常に乏しく、また、10 位立体化学がエピメリ化しやすいことも判明しました。現在のところ、水中でラウリル硫酸ナトリウム存在下 DMAP を触媒とする系がエピメリ化はするものの最も良い反応性を示すことが分かっています。エピメリ化しない条件を見つけ出すことが今後の課題です。

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 7 件)

1) Asymmetric synthesis of (+)-machilin F by unusual stereoselective Mitsunobu reaction. Harada, K.; Kubo, N.; Tanabe, K.; Kubo, M.; Esumi, T.; Fukuyama, Y. *Heterocycles* **2011**, 82, 1127-1132.

2) Asymmetric synthesis of (-)-chicanine using a highly regioselective intramolecular Mitsunobu reaction and revision of its absolute configuration. Harada, K.; Horiuchi, H.; Tanabe, K.; Carter, R. G.; Esumi, T.; Kubo, M.; Hioki, H.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3005-3008.

- 3) Total synthesis of (+)-brefeldin C utilizing aza-Claisen rearrangement. Inai, M.; Nishii, T.; Mukoujima, S.; Esumi, T.; Kaku, H.; Abe, H.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. *Synlett* **2011**, *10*, 1459-1461.
- 4) Construction of successive chiral center adjacent to chiral tetraalkylated quaternary center using an asymmetric aldol reaction. Esumi, T.; Yamamoto, C.; Tsugawa, Y.; Toyota, M.; Asakawa, Y.; Fukuyama, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1898-1901.
- 5) Identification and purification of resorcinol, an antioxidant specific to Awa-ban (picked and anaerobically fermented) tea. Hiasa, M.; Kurokawa, M.; Ohta, K.; Esumi, T.; Akita, H.; Niki, K.; Yagi, Y.; Echigo, N.; Hatakeyama, D.; Kuzuhara, T. *Food Research International* **2013**, *54*, 72-80.
- 6) A short synthesis of (+)-bakuchiol. Esumi, T.; Yamamoto, C.; Fukuyama, Y. *Synlett* **2013**, *24*, 1845-1847.
- 7) Total synthesis of riccardin C and (±)-cavicularin via Pd-catalyzed Ar-Ar cross couplings. Harada, K.; Makino, K.; Shima, N.; Okuyama, H.; Esumi, T.; Kubo, M.; Hioki, H.; Asakawa, Y.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6959-6968.

〔学会発表〕(計 15 件)

- 1) (+)-Grandisol の不斉合成研究. 江角朋之, 山本千尋, 福山愛保, 日本薬学会第 131 年会, 2011, 3月, 静岡. □□
- 2) Stereodivergent Preparation of Chiral 2-Alkyl-3-methyl-3-vinylcarboxylic Acid Derivatives and Its Application to Enantioselective Synthesis of Various Natural Products, Esumi, T.; Yamamoto, C.; Deguchi, A.; Tsugawa, Y.; Ginoza, A.; Fukuyama, Y. The 14th Asian Chemical Congress (14 ACC), September 5-8th, 2011, Bangkok, Thailand.
- 3) 11員環型ピブサニン類のエナンチオ選択的合成研究. 江角朋之, 北原伸幸, 清水裕行, 豊田正夫, 福山愛保, 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3月, 札幌.
- 4) (+)-infuscatrienol のエナンチオ選択的合成研究. 江角朋之, 金城礼尽, 宜野座彩音, 豊田正夫, 福山愛保, 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3月, 札幌.
- 5) 不斉 1,4-付加/アルキル化連続反応を利用したキラル 2-アルキル-3-メチル-3-ビニルカルボン酸誘導体の合成法の開発. 江角朋之, 山本千尋, 貴志泰祐, 津川有里, 出口麻美, 豊田正夫, 福山愛保, 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3月, 札幌.
- 6) Stereodivergent Preparation of Chiral 2-Alkyl-3-methyl-3-vinylcarboxylic Acid Derivatives and Application to Enantioselective Synthesis of Several Natural Products, Esumi, T.; Yamamoto, C.; Saito, T.; Kinjyo, R.; Deguchi, A.; Tsugawa, Y. The 19th Conference on

Organic Synthesis (ICOS-19), July 1st-6th, 2012, Melbourne, Australia.

- 7) テトラアルキル四級炭素を含む連続不斉中心の構築法とテルペン合成への応用(1). 江角朋之, 山本千尋, 津川有里, 出口麻美, 宜野座彩音, 豊田正夫, 浅川義範, 福山愛保, 第 56 回香料・テルペンおよび製油化学に関する討論会, 2012, 10月, 鹿児島.
- 8) テトラアルキル四級炭素を含む連続不斉中心の構築法とテルペン合成への応用(2). 山本千尋, 江角朋之, 津川有里, 出口麻美, 宜野座彩音, 豊田正夫, 浅川義範, 福山愛保, 第 56 回香料・テルペンおよび製油化学に関する討論会, 2012, 10月, 鹿児島.
- 9) テトラアルキル四級炭素を含む連続不斉中心構築法の開発. 山本千尋, 江角朋之, 福山愛保, 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012, 11月, 東京.
- 10) 神経栄養因子様活性天然物ネオピブサニン B のエナンチオ選択的全合成. 江角朋之, 山川裕之, 山本千尋, 福山愛保, 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012, 11月, 東京.
- 11) テトラアルキル四級炭素を含む連続不斉中心構築法. 山本千尋, 江角朋之, 津川有里, 出口麻美, 豊田正夫, 福山愛保, 第 51 回日本薬学会中国・四国支部学術大会, 2012, 11月, 松江.
- 12) (+)-ascospiroketal B A 環部構築法に関する研究. 御厨大貴, 井上海容, 江角朋之, 豊田正夫, 浅川義範, 福山愛保, 日本薬学会第 133 年会, 2013, 3月.
- 13) 神経栄養因子様活性天然物 (+)-neovibsanin B のエナンチオ選択的合成研究. 江角朋之, 山本千尋, 津川有里, 豊田正夫, 浅川義範, 福山愛保, 日本薬学会第 132 年会, 2013, 3月.
- 14) Synthetic study of (+)-ascospiroketal B (1): enantioselective preparation of A-ring synthon. Tomoyuki Esumi, Daiki Mikuriya, Uminari Inoue, Yoshiyasu Fukuyama, The 15th Asian Chemical Congress (15ACC), Aug 19-23th, 2013, Singapore (Resorts World Sentosa).
- 15) Synthetic study of (+)-neovibsanin B. Tomoyuki Esumi, Chihiro Yamamoto, Hiroyuki Yamakawa, Yoshiyasu, Fukuyama, The 15th Asian Chemical Congress (15ACC), Aug 19-23th, 2013, Singapore (Resorts World Sentosa).

〔その他〕

ホームページ等

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab23/esumi/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

(江角朋之)

研究者番号: 50315264