

機関番号：24402

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2010

課題番号：19201045

研究課題名（和文）天然神経毒をモチーフとした新規グルタミン酸リガンドの開発

研究課題名（英文）Development of Novel Ligands for Glutamate Receptors Using Natural Neurotoxins as the Structural Motif

研究代表者

大船 泰史 (OHFUNE YASUFUMI)

大阪市立大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：20142078

研究成果の概要（和文）：グルタミン酸受容体に強力なアンタゴニスト活性を示すカイトセファリンは脳神経機能研究のツールや脳保護薬のリードとして注目を集めている。本研究では、カイトセファリンの量的供給を可能にする高効率全合成を達成するとともに新規合成反応も開発できた。さらに、その誘導体や構造単純化モデルの合成および天然神経毒アミノ酸類の合成に展開し、活性相関研究によりカイトセファリンおよび数種の誘導体が NMDA 受容体の優れたリガンドであることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Kaitocephalin has attracted much attention due to its potent antagonist activity to glutamate receptors in mammalian CNS, and is expected to be a potent candidate as a tool to investigate the function of glutamate receptors as well as a lead to develop neuroprotecting agent. In this study, we have achieved the highly efficient total synthesis of kaitocephalin which was accompanied by the development of new synthetic methods. We also performed the synthesis of its derivatives, structurally simplified analogs, and other neuroactive amino acids, whose SAR studies revealed that kaitocephalin and some of its derivatives exhibited potent binding activities to NMDA receptors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	10,300,000	3,090,000	13,390,000
2008年度	10,800,000	3,240,000	14,040,000
2009年度	8,600,000	2,580,000	11,180,000
2010年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
年度			
総計	36,900,000	11,070,000	47,970,000

研究分野：天然物化学、有機合成化学、神経科学

科研費の分科・細目：生物分子科学、生物分子科学

キーワード：グルタミン酸受容体、カイトセファリン、アンタゴニスト、全合成、構造活性相関、エステル交換反応、 $\alpha$ 、 $\beta$ -デヒドロアミノ酸、カイニン酸

## 1. 研究開始当初の背景

L-グルタミン酸 (Glu) は哺乳動物の脳・中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質であり、その受容体 (GluRs) は運動や反射、記憶・学習など高次神経機能の形成、さらには神経細胞死に連なる重篤な脳・神経疾患の引き金を引く。グルタミン酸受容体は代

謝調節型 (mGluRs) とイオンチャンネル型受容体 (iGluRs) に大別され、さらに前者は Group I-III 型に、後者は外因性のアミノ酸類との感受性の差異によって NMDA, KA, AMPA 型のサブタイプ群に分類されている。現在、それらのサブタイプはタンパク質レベルでさらに細分化されるに至っている。それぞれ

の受容体は単独で、あるいは複合してネットワークをくみ、あらかじめプログラムされた機能に結びついていると考えられている。したがって、サブタイプ群に分類される受容体を選択的に結合する作動薬（アゴニスト）や遮断剤（アンタゴニスト）などリガンド群の開発は、脳・神経機能研究のためのツール分子や神経細胞死を抑える脳保護薬の創製の見地からも急務とされている。

これまでに、グルタミン酸と類似構造をもつ天然起源の神経興奮毒や合成アミノ酸などの外因性薬物がそれぞれの受容体の選択的なりガンドとして開発されてきた。天然物には、カイニン酸 (KA)、キスカル酸、ドウモイ酸、アクロメリン酸など神経興奮作用を示すアミノ酸類が代表的である。最近になり KA 受容体の選択的アゴニストとしてマイクロネシア産海綿からダイシハーベイン (酒井ら, 1997) が単離された。また天然由来としては初めてのアンタゴニスト活性をもつカイトセファリンが放線菌の一種から KA/AMPA 受容体に対する阻害活性を指標に単離・構造決定され (瀬戸・新家ら, 1997)、有望なイオンチャンネル型グルタミン酸受容体のアンタゴニストとして注目を集めていた。

## 2. 研究の目的

カイトセファリンはこれまでの天然神経毒にはない神経活性と極性官能基が密集した構造特性を内包していることから、新世代のグルタミン酸リガンドとして、また脳・神経疾患の治療薬のリードとしてその重要性は極めて高い。一方、カイトセファリンは微量産物であったこと、さらに最近になり、生産菌がその生産を停止したため、神経薬理的詳細の解析のためにはカイトセファリンの全合成による量的供給が切望されていた。カイトセファリンの全合成に関する研究は北原・渡邊ら (2002) 及び本研究者ら (2005) により既に報告されているものの、いずれも量的供給には至っていない。カイトセファリンは D 型のグルタミン酸構造をもつことと iGluRs にアンタゴニスト活性を示すことが他の天然興奮毒や CCG 類と大きく異なる。一般に、NMDA 受容体は N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) がその例であるように D 型の Glu 類縁体とも結合する。また、北原、渡邊ら (2002) により、カイトセファリンの芳香族アシルアミド部位がアンタゴニスト活性発現に必要であることが、右側鎖のない誘導体で確認されている。また、本研究者らによる先の合成研究から右側鎖のみでは弱いアゴニスト活性を示すことが調べられている。これらの実験結果は、カイトセファリンの右側鎖 D-Glu 部位が受容体結合部位であり、左側鎖の芳香族アシルアミド部位がアンタゴニスト活性部位であることを強く示唆した。そ

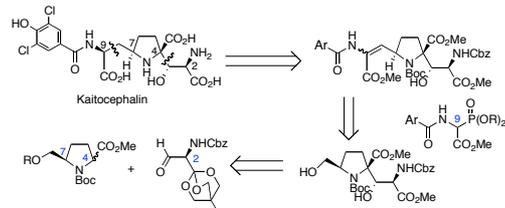
こで、本研究では、(1) 効率的な合成経路の開発によるカイトセファリンの量的供給と各種誘導体合成、および (2) カイトセファリンと神経興奮毒として代表的なアミノ酸であるカイニン酸、アクロメリン酸及びダイシハーベインなどの構造をモチーフとした GluRs に選択的グルタミン酸リガンドの設計・合成に取り組むことにより、神経科学研究のツール分子や脳保護薬のリードの創成を目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 量的確保を指向したカイトセファリンの効率的な全合成と各種誘導体合成

① 先の本研究者らによる全合成 (2005 年) では、含窒素 4 級炭素部位の効率的な構築に成功したものの、多段階を要することや C7 位への芳香族アシルアミドを含むアラニン側鎖の立体選択的な導入に多段階を必要とするなど課題が残されていた。そこで、第 2 世代の合成では大量供給へ向けたプロセスの開発を目指した。特に、保護基の脱着を最小限にとどめること、カイトセファリンを構成する三種のフラグメントの酸化段階を保持したまま連結することで、合成のステップ数を大幅に短縮することを基本戦略とした。

② 改良合成プロセスの特徴は、C7 位アルデヒド体を左側鎖導入の共通中間体として用いることである。各種の芳香族置換基をもつフォスフォノグリシネート型 HWE 反応剤を用いれば、カイトセファリンの C7, 9 位に関する立体異性体や芳香環置換体など各種誘導体合成が可能になる。



(2) 天然神経毒の構造をモチーフとした GluRs 選択的グルタミン酸リガンドの設計・合成

① カイトセファリンの右側鎖部位がグルタミン酸受容体における結合部位と推定される。そこで、左側鎖を除去した構造単純化モデルに、ピログルタミン酸を中心構造に持つグルタミン酸類縁体を設計し、その全ての光学異性体 (4 種) を合成する。GluRs との結合活性を評価して、立体配置と活性に関する情報を得る。また、(1)-②の知見とこれらの構造単純化モデルの結合活性データをもとにアンタゴニスト部位と推定される芳香族アシル部位を組み込んだ構造単純化モデルの設計指針を得る。

② 各種 GluRs 選択的グルタミン酸リガンドの開発の一環として、KA 受容体の必須のリガンドとして用いられるカイニン酸およびカイニン酸の同族体（カイノイドと総称）であるアクロメリン酸の効率的な全合成に取り組み、上述の天然神経毒をモチーフとした分子設計に展開する。

③ 合成品の iGluRs に対する結合活性を調べる。活性の結果を直ちに上述の誘導体合成研究にフィードバックする。

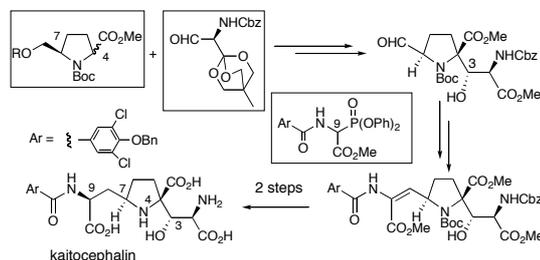
#### 4. 研究成果

(1) 量的確保を指向したカイトセファリンの効率的な全合成と各種誘導体合成

##### ① カイトセファリンの効率的な全合成

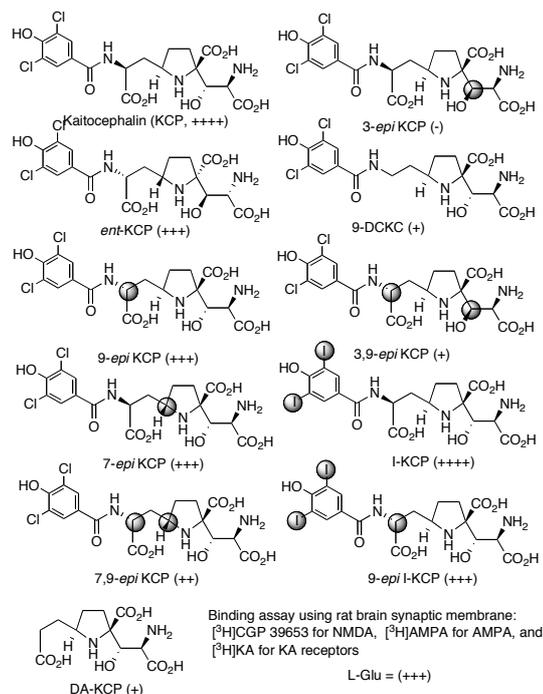
先の全合成 (2005 年) における課題 (3-(1)-①) の解決に向けて、第 2 世代の合成ではステップ数の大幅な短縮による大量供給に向けたプロセスの開発を目指し、図の三種のフラグメントを縮合してカイトセファリンに導く経路を立案した。すなわち、光学活性 2,6-ジ置換ピロリジンを出発物質に選び、オルソエステル型セリン等価体とのアルドール付加、芳香族アシルアミドをもつジメチルフォスフォノグリシネート (Schmidt 型 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応剤) による  $\alpha, \beta$ -デヒドロアラニン側鎖の構築、生成するデヒドロアミノ酸部位の立体選択的水素化、野出・富士法を用いた保護基の除去である。本合成経路の特徴は次の (i)-(iv) に要約される: (i) アルドール反応はジアステレオ選択的に進行して (3*R*, 4*R*) 体を主生成物として与えた。なお、C3 位水酸基の立体配置は天然型と異なることは避けがたく、酸化・還元処理により目的の (3*S*, 4*R*) 体に導いた。この変換では THF 溶媒を用いた TFA/DMSO 系での Swern 酸化、DME 中リン酸緩衝液を用いた NaBH<sub>4</sub> 還元で目的が達成できた。(ii) オルソ酸の部分加水分解に続くメチルエステルへ変換反応にリン酸水素二カリウム (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) が温和エステル交換試薬として有用なことを見出し、対応するメチルエステルに変換できた。(iii) Schmidt 型ジメチルフォスフォノグリシネートを用いた HWE 反応は (*Z*)-型不飽和エステルを生成し、その触媒的不斉水素化反応は望ましくない (9*R*) 体を生成した。(iv) この問題は安藤型 HWE 反応を参考に、新たにジフェニルフォスフォノグリシネートを着想・開発することで解決できた。すなわち、本反応剤を用いることで (*E*)-型不飽和エステルが合成でき、その触媒的水素化反応は望ましい (9*S*) 体を 94%dr で与えた。(v) AlCl<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S により全ての保護基が除去できた。以上の結果、カイトセファリンを三つのアミノ酸成分の酸化段階を損なうことなく縮合することで、短段階かつ高収率合成経路が構築できた。通算、12 段階、通算収率 9%

であり、数百 mg のカイトセファリンの合成サンプルを確保した (発表論文⑥、学会発表⑥⑦)。なお、ジアステレオマーの分離には HPLC 分取が必要であり、再結晶等による精製法の開発が残された課題である。



##### ② カイトセファリン各種誘導体の合成

三種の合成フラグメントの構造を改変して同様な合成経路を用いれば多様な誘導体への変換が期待できる。C3 位エピマー体の合成については、改良合成プロセスにおけるアルドール付加体をそのまま用いることにより導いた。C9 位異性体は Schmidt 型 HWE 反応と引き続き触媒的水素化反応、あるいは最終合成品の HPLC 精製過程で単離できた。カイトセファリンの鏡像異性体は出発物質に (7*S*) 体を用いて合成した。芳香環官能基改変体、C9 位にカルボキシ基を含まない誘導体などは HWE 反応剤に芳香環改変体、カルボキシ基のない反応剤を各種合成して、上図のアルデヒド体と縮合した。その結果、合計 12 種の誘導体に導くことができた (学会発表⑤⑥)。

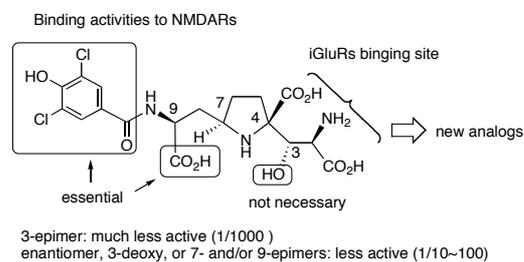
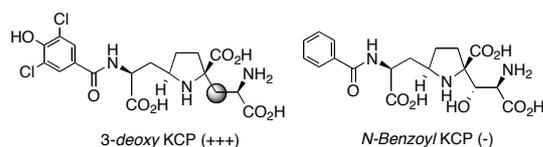


### ③ 放射性リガンドを用いた結合活性試験

合成誘導体の放射性リガンドを用いた結合活性試験結果は次のように要約される：

(i) KA/AMPA 受容体に対する阻害活性を指標に単離されたカイトセファリンは NMDA 型受容体に強力に結合することを初めて明らかにできた。(ii) C3 位水酸基の立体異性体は活性が大幅に低下する。(iii) C9 位カルボキシ基やアシルアミド基は活性発現に必須である。(iv) 芳香環上の塩素をヨウ素に変換した類縁体は活性をほぼ保持する。(v) エナンチオマー、C2, 7, 9 位に関する異性体はそれぞれに対応する天然型の 1/10-1/20 程度活性が低下する。

以上の実験結果は AMPA/KA 型受容体のアンタゴニストとして単離されたカイトセファリン及びその誘導体が NMDA 受容体に強い結合活性を示すという予想外かつ初めての知見を与えた。また、C3 位水酸基の異性体が活性をほとんど失うという結果と芳香族アシル部位に存在するフェノール性水酸基の役割が注目された。そこで、それらに対応する 3-デオキシ体及びフェノール基を持たない N-ベンゾイル体を新たに合成した。その結果、C3 位水酸基がないデオキシ体においても活性の低下は 1/10 程度であり、一方、ベンゾイル体はほとんど活性を失うという知見を得た (学会発表①)。以上のことから、カイトセファリンの C3 位水酸基が必ずしも必要ではなく、フェノール性水酸基をもつ芳香族アシルアミド基の存在が活性発現に必須であることを明らかにでき、特に次の(2)で述べる構造単純化モデルに芳香族アシルアミド基を導入するというアイデアが生まれた。



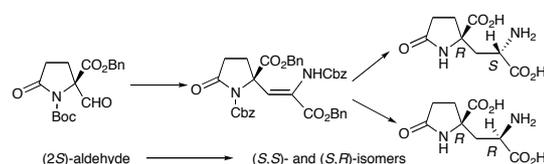
### ④ 新規合成法の開発

全合成プロセスにおけるオルソエステルのエステル交換反応及び安藤型フォスフォノグリシネート反応剤の開発が立体選択的かつ効率の高い全合成の鍵反応として特筆される。前者では  $K_2HPO_4$  が極性官能基による隣

接基関与を高度に抑制し、後者では (E) 選択的なデヒドロアミノ酸を生成し、これにより (9S) 異性体を立体選択的に合成することが可能になった。エステル交換反応剤として  $K_2HPO_4$  は温和かつ高い官能基許容性を示すことが確かめられた (発表論文③)。さらに、新規安藤型フォスフォノグリシネート反応剤の開発により、様々な (E)- $\alpha,\beta$ -デヒドロアミノ酸合成が可能になり、(Z) 型を与える Schmidt 法と相補的に用いることによりペプチド化学に幅広い応用が期待できる (学会発表③)。

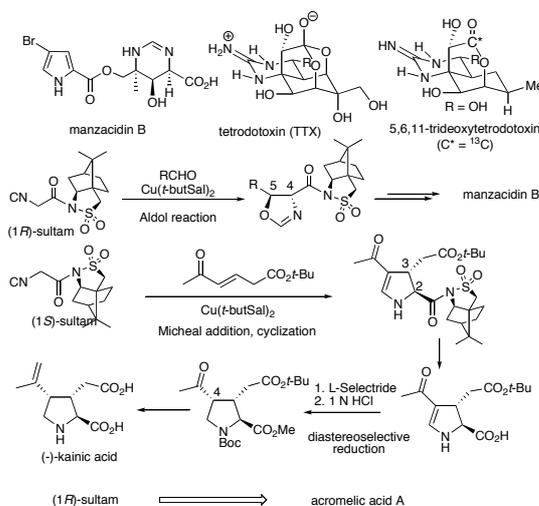
(2) 天然神経毒の構造をモチーフとした GluRs に選択的グルタミン酸リガンドの設計・合成

① カイトセファリンの右側鎖部位がグルタミン酸受容体における結合部位と推定される。そこで、受容体結合における立体配置や配座情報を得るために、ピログルタミン酸を中心構造にもつ構造単純化モデルとして左側鎖を除去した 4 種の光学異性体の合成と活性相関、およびアンタゴニスト部位と推定される芳香族アシル部位をそれらの構造に埋め込んだ類縁体を設計した。まず、光学活性  $\alpha$ -ホルミルピログルタミン酸の高効率合成を新たに開発した (発表論文⑦)。次いで、フォスフォノグリシネート反応剤との縮合、不斉還元を組み合わせ 4 種の異性体を合成した。カイトセファリンの構造をモチーフとして、これらの分子に天然物の芳香族アシル部位に相当する官能基修飾を施した類縁体の合成を進めている。



② GluRs に選択的に結合する新規グルタミン酸リガンドの開発研究 (学術論文①④⑧⑨⑪-⑭、学会発表⑧、図書②) において、カイニン酸およびアクロメリン酸を中心課題に据え、それらの効率的な全合成を目標に定めた。本研究課題と密接に関連しつつ、神経酵素系阻害作用が期待される海洋産アルカロイド・マンザジン類の全合成 (発表論文⑤⑩⑮、学会発表⑨) やフグ毒テトロドトキシン同族体・5,6,11-トリデオキシテトロドトキシンの  $^{13}C$  ラベル体合成を完成した (発表論文②、学会発表⑩)。特に、マンザジン B の全合成では、前例のない銅触媒を用いた光学活性イソシアノアセテート誘導体と  $\alpha$ -メチルセリナールとのアルドール反応を鍵段階としており、立体選択的かつ短段階で目的が達成できた。本反応はマイケル付加・

環化反応にも適用が期待された。そこで、カイニン酸とアクロメリン酸合成では両者の共通構造である3置換ピロリジン部位をインシアノアセテート誘導体と不飽和ケトンとの連続マイケル付加・環化法で一挙構築する計画を立てた。数多くの試行実験ののち、ピロリン体の一挙構築に成功した。次いで、環内二重結合の立体選択的な水素化法を見出すことにより、望ましい C4 位の立体配置が構築できた。メチレン基の導入、保護基の除去でカイニン酸に導くことができた (9 段階、通算収率 17%)。これまで 30 以上の合成例が報告されているが、本合成は最も効率の高いカイニン酸の全合成の一つと位置づけられる (学会発表②④)。カイニン酸合成によって、鍵となるマイケル付加・環化や水素化反応について立体選択性や有用性に関する知見を集積できた。さらに、本合成におけるメチルケトン中間体を用いればカイニン酸の活性発現に必須である C4 位に関する各種誘導体合成が可能になる。また、マイケルアクセプターにピリドンカルボン酸基をもつ基質を用いれば、アクロメリン酸 A の合成が短段階で実現でき、現在、カイニン酸の活性発現に重要と考えられている C4 位に関する各種誘導体やアクロメリン酸の全合成に取り組んでいる。



## 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 26 件)

- ① Masato Higashino, Naoko Ikeda, Tetsuro Shinada, Kazuhiko Sakaguchi, Yasufumi Ohfuné. Stereoselective Anti-S<sub>N</sub>2' Mitsunobu Reaction of  $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -alkenylsilanes. 査読有, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 422-425.
- ② Tetsuro Shinada, Taiki Umezawa, Yasufumi Ohfuné. Synthesis of <sup>13</sup>C-Labeled

5,6,11-Trideoxytetradotoxin. 査読有, *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1281-1282 (Editor's choice).

- ③ Tetsuro Shinada, Makoto Hamada, Kota Miyoshi, Masato Higashino, Taiki Umezawa, Yasufumi Ohfuné. Mild and Catalytic Transesterification Reaction using K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> for the Synthesis of Methyl Esters. 査読有, *Synlett* **2010**, 2141-2145.
- ④ Takuya Okada, Nahoko Oda, Hiroyuki Suzuki, Kazuhiko Sakaguchi, Yasufumi Ohfuné. Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -(Allenyl)- and  $\alpha$ -Substituted- $\alpha$ -(Allenyl)glycines. 査読有, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3765-3768.
- ⑤ Tetsuro Shinada, Eijiro Ikebe, Kentaro Oe, Kosuke Namba, Masanori Kawasaki, Yasufumi Ohfuné. Synthesis and Absolute Structure of Manzacidin B. 査読有, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2170-2170.
- ⑥ Makoto Hamada, Tetsuro Shinada, Yasufumi Ohfuné. Efficient Total Synthesis of (-)-Kaitocephalin. 査読有, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4664-4667.
- ⑦ Tetsuro Shinada, Hiroki Yoshida, Yasufumi Ohfuné. Efficient Synthesis of (R)- and (S)- $\alpha$ -(hydroxymethyl)pyroglutamic acid. 査読有, *Synthesis* **2009**, 3751-3756.
- ⑧ Tetsuro Shinada, Atsuko Yamazaki, Yu-ichi Kuniwa, Keiko Shimamoto, Yasufumi Ohfuné. Thiol Addition to *tert*-Butyl Methyl Squarate. Efficient Synthesis of Novel Sulfur-Linked Squaryl Group-Containing Glutamate Analogs. 査読有, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4354-4357.
- ⑨ Takeshi Yamada, Kazuhiko Sakaguchi, Yasufumi Ohfuné, Vadim A. Soloshonok. An Efficient Asymmetric Synthesis of Functionalized Pyroglutamate Core Unit Common to Oxazolomycin and Neooxazolomycin. 査読有, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2789-2795.
- ⑩ Kentaro Oe, Tetsuro Shinada, Yasufumi Ohfuné. Short and Stereoselective Synthesis of Manzacidins A and C, and Their Enantiomers. 査読有, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7426-7429.
- ⑪ Kazuhiko Sakaguchi, Miki Ayabe, Yusuke Watanabe, Takuya Okada, Kazushige Kawamura, Tetsuro Shiada, Yasufumi Ohfuné. Total Synthesis of Amathaspyramide F. 査読有, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5449-5452.
- ⑫ Kazuhiko Sakaguchi, Takuya Okada, Tetsuro Shinada, Yasufumi Ohfuné. Au(I)-Catalyzed Efficient Synthesis of

$\alpha$ -Acyloxy- $\alpha'$ -silyl Ketones from  $\alpha$ -Acyloxy- $\alpha$ -alkynylsilanes. 査読有, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 25-28.

- ⑬ Tetsuro Shinada, Toshikazu Ishida, Ken-ichi Hayashi, Yasutaka Yoshida, Yasushi Shigeri, Yasufumi Ohfuné. Synthesis of Leucine-enkephalin Analogs Containing  $\alpha$ -Amino Squaric Acids. 査読有, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7614-7617.
- ⑭ Kazuhiko Sakaguchi, Masahiro Yamamoto, Yusuke Watanabe, Yasufumi Ohfuné. Ester-Enolate Claisen Rearrangement of Proline-Containing  $\alpha$ -Acyloxy- $\alpha$ -vinylsilane. Synthesis of Pyrrolidine-fused Glutamate Analogs. 査読有, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4821-4824.
- ⑮ Tetsuro Shinada, Eijiro Ikebe, Kentaro Oe, Kosuke Namba, Masanori Kawasaki, Yasufumi Ohfuné. Synthesis and Absolute Structure of Manzacidin B. 査読有, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1765-1767.

[学会発表] (計 142 件)

- ① 越智小央里 (大船泰史)、カイトセファリン類縁体の合成と神経活性、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 26 日～3 月 29 日 (神奈川大学横浜キャンパス)
- ② K. Oe (Y. Ohfuné), Efficient Total Synthesis of (-)-Kainic Acid, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), December 10-15, 2010, Hawaii, USA
- ③ 濱田まこと (大船泰史)、ジフェニルホスホノグリシン誘導体を用いる E-選択的デヒドロアミノ酸エステルの合成、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 26 日～29 日 (近畿大学東大阪キャンパス、東大阪)
- ④ K. Oe (Y. Ohfuné), Efficient Total Synthesis of Kainic Acid, Asian International Symposium, Natural Products Chemistry, Chemical Biology, 日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 26 日～29 日 (近畿大学東大阪キャンパス、東大阪)
- ⑤ 品田哲郎、カイトセファリンの構造活性相関研究、第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2009 年 11 月 25 - 27 日 (東京大学安田講堂、東京)
- ⑥ 濱田まこと (大船泰史)、カイトセファリンの効率的な全合成及び類縁体の神経活性、第 51 回天然有機化合物討論会、2009 年 10 月 7-9 日、(名古屋市公会堂、名古屋)
- ⑦ Y. Ohfuné, An efficient total synthesis of kaitocephalin, a potent antagonist of iGluRs, 11th International Congress on Amino Acids, Peptides

and Proteins (11th ICAP), August 3-8, 2009, Viena

- ⑧ 大船泰史、新規グルタミン酸受容体リガンドの開発、日本化学会第 89 春季年会特別講演、2009 年 3 月 27 日～30 日 (日本大学理工学部船橋キャンパス、船橋)
- ⑨ 大江健太郎 (大船泰史)、マンザシジン類の効率的な全合成、Efficient Total Synthesis of Manzacidins、有機合成シンポジウム、2008 年 6 月 12 日～13 日 (東京工業大学・大岡山西地区、東京)
- ⑩ Tetsuro Shinada, Total Synthesis of 5,6,11-Trideoxytetradotoxin and Its 4-Epimer, Eighth, TETRAHEDRON SYMPOSIUM, Challenges in Organic Chemistry, 26-29 June, 2007 (Berlin, Germany)

[図書] (計 4 件)

- ① 大船泰史、品田哲郎、「天然物の全合成 2000-2008 (日本)」、査読有、有機合成化学協会編、99-100、238-239 頁、化学同人、2009 年
- ② Yasufumi Ohfuné, Kazuhiko Sakaguchi, Tetsuro Shinada. Asymmetric Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids: Strecker and Claisen Approaches. In, "Asymmetric Synthesis and Application of  $\alpha$ -Amino Acids", Editors; Vadim A. Soloshonok and Kunisuke Izawa; 査読有, ACS Symposium Series 1009; American Chemical Society, Oxford University Press, **2009**, Chapter 4, pp57-71.

[その他]

ホームページ等

<http://www.materials.sci.osaka-cu.ac.jp/HENKAN/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大船 泰史 (OHFUNÉ YASUFUMI)

大阪市立大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号：20142078

### (2) 研究分担者

品田 哲郎 (SHINADA TETSURO)

大阪市立大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号：30271513

### (3) 連携研究者

なし