解 説

100 グラムスケールの製造供給を可能にした農業「鍵」天然物

菅 敏幸^{1,*}, 稲井 誠¹, 大内仁志¹, 浅川倫宏²

¹静岡県立大学・薬学部

²東海大学・創造科学技術研究機構

(2019年5月27日受理)

Demonstration of practical synthesis of agriculture key compounds enable 100 g scaling

Toshiyuki KAN,¹ Makoto INAI,¹ Hitoshi OUCHI¹ and Tomohiro ASAKAWA²

¹ School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

² Tokai University Institute of Innovative Science and Technology, 4-1-1 Kitakaname, Hiratsuka-city, Kanagawa 259-1292, Japan

Keywords: Practical total syntheses, natural products, nobiletin, citrus fruits, fairy chemicals, agrochemicals.

はじめに

筆者は、学生時代より魅力溢れる天然物の全合成をテーマとして研究を続ける幸運に恵まれてきた。しかし、昔から「意味があるの?」とか「既知反応の組み合わせじゃない?」という類の発言を耳にするたびに、「いつかは世の中の役に立つ全合成をしたい」と夢みてきた。また、2005年に静岡にて独立して研究テーマを選定できる自由を得たが、相変わらず「頼まれる天然物」の合成に追われている。しかし、静岡に赴任してからは薬学に所属するにも関わらず農業に関係する化合物の合成が多くなっている。幸いにも共同研究者たちに頼まれた天然物のノビレチン (1) やフェアリー化合物 (2, 3, 4) の100グラムスケールでの合成に成功して、少しでも農業のお役に立つことができたので紹介する。

1. ノビレチンの合成

1.1. 眠れる天然物ノビレチン

柑橘類に多く含まれるノビレチン (1) は、1938年に単離

構造決定された古くから知られる天然物である。¹⁾ また、柑橘の果皮を乾燥させた「陳皮」は漢方薬の成分として知られ調味料としても用いられてきた。しかし、ノビレチン (1) には顕著な生物活性の報告もなく注目を集めることが少なかった。しかし、21世紀に入り新規疾患のアッセイ法が出現して、ノビレチンがそれらに有効であることが報告され、俄然注目を集めている。例えば、2000年に京都大学の大東先生は新規抗がん作用²⁾ を、2007年に東北大学の大泉先生は認知症予防³⁾ に有効であることを報告した。さらに、「温州みかん」は静岡の特産品のため、薬食研究を掲げる本学では多くの研究者が興味を持っていた。そこで、静岡に赴任直後の筆者 (TK) は効率的合成による実用的供給が静岡コミュニティへの仲間入りを実現すると、甘い考えを持ち合成研究に着手した。

1.2. ノビレチンのプロセス合成

筆者 (TK) が赴任当初、静岡県立大学では文部科学省の21世紀およびグローバルCOE事業に採択され薬学部と食品栄養科学部が共同研究として薬食融合研究を推進していた。その一環として、後に当研究室の講師となる脇本博士 (現: 北大薬学部教授) は、ウーロン茶から強力な抗炎症作用を有する配糖体フラボノイドのチャフロサイドの単離構造決定に成功した。当研究室では、そのユニークな構造と生物活性に

日本農薬学会第44回大会特別講演の内容

* 〒422-8526 静岡県静岡市駿河区谷田52-1 静岡県立大学薬学部

E-mail: kant@u-shizuoka-ken.ac.jp

© 日本農薬学会

図1. 100 グラムスケールでの合成に成功した天然物.

興味を持ち合成研究を開始した. その合成の際に, 新規かつ効率的な新規フラボン環構築法の開発にも成功し, チャフロサイドの全合成が可能となった.⁴⁾ そこで, 本フラボン環構築法を基盤とすることでノビレチン (1) の効率的な合成も可能になると考えた. その合成戦略をスキーム1に示した. われわれの知見を基にすると, ノビレチンはアセトフェノン 6 とアシルドナー 7 のカップリングにより得られるβ-ジケトン 5 に対する酸性条件での環化と脱水により容易に合成可能である. そのため, ポリメトキアセトフェノン 6 をいかに効率的に合成するかが, ノビレチン (1) の合成の鍵になると考えた.

当初は文献既知の方法に従い, スキーム2に示したルートにて6の合成を検討した. まず, 1,2,3,5-テトラメトキシベンゼン (8) に対し塩化アセチルと AlCl_3 により Friedel-Crafts 反応を行いアセチル基の導入を行った. 本反応では脱メチル化体も副生したが, 精製の必要もなくメチルエーテル化反応により9を得た. 続いて, *m*CPBA によるアセチル基の Baeyer-Villiger 反応と塩基性条件での加溶媒分解を行いフェノール11が得られた. 続く, フェノール11に対する同様の反応により6の合成は可能であったが, このメトキシ基導入工程はスケールアップに多くの問題があった. まず, テトラメトキシフェノール11は, 酸素に不安定なため単離精製には脱気条件も必要とされた. また, 副生する *m*CBA (12) と11の分離は容易ではなく, 煩雑なシリカゲルカラムクロマトによる精製が必要であった. これらの問題を解決するプロセス合成には新規のルートの開発が必須となった. しかし, 本合成を通して電子豊富な芳香環への酸素官能基の導入には, 求電子置換反応と Baeyer-Villiger 型反応の組み合わせが非常に有効であることを経験した. そのため, 本合成戦

略を基盤としたスキーム3に示す改良ルートを開発することで, プロセス合成が可能となった.

合成は, 安価な 1,2,3-トリメトキシベンゼン (14) を出発原料とした. スキーム3に示したように, 14 に $\text{CH}_3\text{OCHCl}_2$ と TiCl_4 を作用させると求電子置換反応が円滑に進行し, ベンズアルデヒド 15 が単一化合物として得られた. また, 14 には4位と5位の2箇所の反応点があるが, オルト位とパラ位の二つのメトキシ基にて活性化される4位選択的に反応は進行し単一化合物として得られた. さらに, 得られた15に触媒量の SeO_2 存在下 H_2O_2 を作用させると Baeyer-Villiger 型の反応が円滑に進行してホルミルエステル17が得られた. 本反応は, 中間体16を経由する転位反応として進行するため, 反応にて副生するのは H_2O のみである. そのため, シリカゲルクロマトグラフィーのような煩雑な精製操作が不要となった. さらに, 17の加水分解とメチル化によりテトラメトキシベンゼン19を得た. 続いて, 19へのホルミル基の導入は改良型の Vilsmeier 反応により円滑に可能となった. 汎用される DMF による Vilsmeier 反応では高温が必要とされたが, メチル基をフェニル基へと変更した改良型反応では活性中間体が室温にて発生可能となった. 続く, フェノールへの変換は15の時と同様に触媒量の SeO_2 と H_2O_2 により酸化後, エステルの分解を経て21を得た. 21をメチル化後, 次いで塩化アセチルと AlCl_3 による Friedel-Crafts 反応を行うことで, アセトフェノン誘導体6を合成した. 本反応では, アセチル基に配位した Al 原子が隣接するメチルエーテルの酸素原子を活性化して, 塩素原子により脱メチル化反応が進行したと考えている. しかし, 続く Claisen 型の縮合反応はフェノール共存下においても進行するため, 本副反応は好都合となった.

スキーム 1. ノビレチンの合成戦略.

Conditions: (a) AcCl , AlCl_3 , Et_2O , 76%; (b) MeI , K_2CO_3 , DMF , 70°C , 94%; (c) $m\text{CPBA}$, CH_2Cl_2 then SiO_2 C.C.; (d) K_2CO_3 MeOH then SiO_2 C.C. under air; (e) MeI , K_2CO_3 , acetone, 95% (f) AcCl , AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 45% (brsm 94%).

スキーム 2. 文献既知のアセトフェノン6の合成ルート.

スキーム4に、6からノビレチンへの合成ルートを示した。我々の開発したフラボン合成法に従い安息香酸誘導体22を酸塩化物23経由にてアシルベンゾトリアゾール7⁵⁾へと変換した。続く、アセトフェノン誘導体6と7とのClaisen縮合反応はlithium hexamethyldisilazide (LHMDS) 存在下円滑に進行してβ-ジケトン5が得られた。引き続き、 MeOH 中TFAを作用させると、酸性条件での環化と脱水が円滑に進行し1を得た。本合成は11段階、総収率53%で進行し、極低温条件や一切のクロマト精製も必要としなかった。⁶⁾ そのため、プロセス合成が可能となり、ウシオケミックス社の御前崎工場では100グラムスケールでの製造が実施された。ウ

シオケミックス社に、そのプロセスルートの開示をお願いしたところ、すべての工程の反応試薬は実験室で開発したルートのものと全く同様であった。しかし、細かい反応条件は最適化されており、特に最後のClaisen縮合反応では -30°C 中4当量のLHMDSと1.09当量の7を用いることで定量的にβ-ジケトンを得ていた。また、最後のノビレチンはTHFとヘプタンからの再結晶により高純度のノビレチンを得るなど、高度な最適化によりプロセス合成が可能となっていることが明らかとなった。

さらに、合成品は和光純薬工業株式会社より試薬としても販売され、天然物の精製化合物が2万円/10mg^{7a)} に対し

Conditions: (a) TiCl_4 , Cl_2CHOMe , CH_2Cl_2 ; (b) SeO_2 (cat.), 30% H_2O_2 , $t\text{-BuOH}$, 50°C ; (c) Et_3N , MeOH ; (d) MeI , K_2CO_3 , acetone, 84% (4 steps); (e) PhN(Me)CHO , POCl_3 , 60°C ; (f) SeO_2 (cat.), 30% H_2O_2 , $t\text{-BuOH}$, 50°C ; (g) Et_3N , MeOH ; (h) MeI , K_2CO_3 , acetone, 94% (4 steps); (i) AcCl , AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 45% (brsm 94%).

スキーム 3. アセトフェノン6のプロセス合成ルート.

Conditions: (a) SOCl_2 , DMF, CH_2Cl_2 then benzotriazole; (b) LHMDS, THF, 0°C , 91%; (c) TFA, MeOH, 50°C , 98%.

スキーム 4. アシルドナー 7 との縮合によるノビレチンの合成.

て合成品は5万円/500mg^{7b)}の1/20となる価格破壊も実現した。また、ウシオケミックス社のご厚意により、本学の17を超えるノビレチン研究を実施するグループには5グラム(天然物換算、二千万円)の無償配布をいただいた。この恩恵により、微量かつ高価な天然由来のノビレチンでは不可能であったノックアウトマウスでの動物実験も可能にした。

1.3. スダチチン類(ノビレチンの推定代謝物)の合成

調味料としても好まれる柑橘類のスダチの果皮にもポリメトキシフラボンのスダチチン(29)が存在することが知られている。また、ノビレチンの脱メチル誘導体の29にも、血糖値降下作用などノビレチンと同様の医薬品として期待される活性が報告されている。⁸⁾我々は、この脱メチル誘導体とノビレチンとの構造と生物活性の相関関係に興味を持ち、29の合成研究に着手した。また、スダチチン(29)は、1のカルボニル基と共役した酸性度の高いフェノールの脱メチル誘導体であるため、合成中間体の6の脱メチル化反応により容易に合成可能と考えた。まず、アセトフェノン6にLiClを作用させると7位選択的な脱メチル化反応が進行した。本反応では30のようにリチウムイオンがカルボニルに配位して

活性化することによりパラ位選択的な脱メチル化反応が進行したと考えている。さらに、生じた水酸基をBn基にて保護した後、26とアシルベンゾトリアゾール27とのカップリング反応は円滑に進行し、酸性条件での環化と脱水反応によりフラボン28が得られた。この酸性条件の反応ではフェノールのベンジルエーテルの除去も進行した。続いて28のフェノールを電子求引性のアセチル基にて保護した後、EtSH存在下 AlCl_3 を作用させると5位選択的な脱メチル化反応が進行した。最後に、アンモニアを作用させることで穏和な条件でアセチル基を除去しスダチチン(29)を合成した。また、これら3箇所の簡便な脱メチル化反応を組み合わせることにより、図2に示した6種のノビレチンの脱メチル体30-35も合成した。スダチチンを含むこれら誘導体はカルボニルに共役した酸性度の高いフェノールの脱メチル誘導体のため、ノビレチンの代謝物として考えている。すなわち、メチル基の酵素的な酸化反応と加水分解反応により脱メチル化反応が進行したものと考えている。

また、完熟のものと比較すると未熟の柑橘はノビレチンを圧倒的に多く含有することが知られている。さらに、柑橘は成熟とともに糖が増加することから、ノビレチンには脱メチ

図2. 合成したノビレチン誘導体(推定代謝物).

Conditions: (a) LiCl, DMF, 120 °C, 59% (brsm 70%); (b) BnBr, K₂CO₃, DMF, 79%; (c) LHMDs, THF, -78 °C to 0 °C, 87%; (d) TsOH, toluene, 80 °C, 93%; (e) Ac₂O, DMAP, pyridine; (f) EtSH, AlCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 67% (2 steps); (g) NH₃, MeOH, 69%

スキーム 5. スタチチンの合成ルート

ル化と、引き続いて起こる配糖化を経て 36 となり排出される代謝経路が存在すると考えている。その仮説を基にすると、図2に示した推定代謝物や配糖体 36 は、ノビレチンが代謝される前の高含量の柑橘の収穫時期の指標になると考えている。未発表データではあるが、岡山理科大の濱田博喜教授との共同研究にて生体触媒を用いた 36 の合成に成功している。さらに、本学食品栄養科学部の三好規之准教授との共同研究にて、ノビレチン、スタチチンと図2の推定代謝物の8種の混合物のLC-MSによる簡便な分析方法が確立された。これらの分析方法により、ノビレチン高含量の柑橘の収穫を可能にするため、栽培に対する貢献は絶大であると考えている。

2. フェアリー化合物の合成

2.1. 妖精の輪の原因物質（フェアリー化合物）の発見

公園やゴルフ場などで芝生が輪状に周囲より色濃く繁茂し、時には逆に輪状に成長が抑制され、後にその輪の上にキノコが発生する現象があり、「フェアリーリング (Fairy Rings, 妖精の輪)」と呼ばれている。これは、西洋の伝説では、妖精「フェアリー」が輪を作りその中で踊ると伝えられていることに由来する。1675年にフェアリーリングに関する最初の科学的論文が発表され、その論文が1884年のNature (H. Evershed: Nature **29**, 384 (1884)) に紹介されて以来、その妖精の正体 (芝を繁茂させる原因) は謎のままであった。静岡大学の河岸洋和教授は、自身の宿舎前の芝生にフェアリーリング現象を発見した際、芝生の繁茂後に円状にコムラサキシメジが現れることを発見した。そのため、このキノコが原因物質を産生すると考え、コムラサキシメジの菌糸体を培養して、その培養液から妖精の正体ICA (2: imidazolecarboxamide) とAHX (3: azahypoxanthine) の単離・構造決定に成功した。⁹⁾ そして、 3 は芝に投与すると濃度依

存的に成長を促進することも明らかにした。さらに、 3 は植物に投与するとAOH (4) に代謝されることを明らかにし、 3 よりも強い成長促進活性を有することも見出した。¹⁰⁾ また、我々の報告を紹介したNature誌 (Mitchinson, 2014) がこれら植物成長化合物を「フェアリー化合物 (FCs)」と名付けて紹介したことから、これを慣用名として使用している。さらに、静岡大学のグループは圃場実験にて、FCsが稲や小麦の収量を大幅に増加させることも明らかとした。また、FCs投与後の成長制御の分子機構を植物の遺伝子解析 (DNA マイクロアレイ, RT-PCRなど) により検討した結果、FCsは植物に様々なストレス (高温, 低温, 塩, 乾燥など) への耐性を与え、結果的に成長を促すと結論づけた。このようなFCsの特性により、寒冷地だけでなく広大な砂漠でも作物の栽培が可能になれば、将来迎える世界の食料危機からの救済や二酸化炭素削減などが大きく期待できる。そのため、静岡大学の藤枝圃場での試験 (畑に撒く) を可能にする大量ス

図3. 静岡県立大学に発生したフェアリーリング (2016年10月6日)

Conditions; (a) NaNO₂, 2 M HCl, 80% (b) MeOH, 60 °C, 75% (c) H₂, Rh/C, MeOH, 63% (d) Microorganism (*Burkholderia contaminans*), 99%

スキーム6. フェアリー化合物 (FCs) の実用的合成ルート。

ケール (100グラム以上) での合成を検討した。

2.2. フェアリー化合物 (FCs) のプロセス合成

フェアリー化合物 (FCs) の2と3の合成は文献既知であったが、当研究室では工程の見直しを行いプロセス合成が可能な方法に改良した。その結果、ウシオケミックス社の御前崎工場では、スキーム5に示したルートにて100グラムスケールでの生産を実現できた。

スキーム5に示したように、安価なAICA塩酸塩 (37: aminoimidazole carboxamide) に塩酸性条件下にて亜硝酸ナトリウムを加えることでジアゾ化反応が進行し、DICA (38: diazimidazolecarboxamide) が得られた。文献では、反応終了後に固体として得られる38をアンモニア水と処理してAHX (3) へと変換していた。しかし、本反応は38の互変異性体39に対する分子内環化生成物40のシクロペンタジエンの1,5-シグマトロピー型の水素移動反応である。そのため、アンモニア処理は必要ないと判断し、38をメタノール中加熱することで反応は完結した。そのため煩雑な後処理操作をすることなく白色固体のAHX (3) が得られた。また、DICA (38) からICA (2) への窒素の脱離と水素化による変換反応はPd/C触媒によって行われていたが、パラジウム金属が残留する問題があった。そこで、触媒をRh/Cに変更することで残留金属を309ppb以下とすることが可能となった。さらに、PdからRhに変更することで反応の加速が見られ、3の副生も抑えられた。これら一連の反応は結晶化による精製が可能で一切のカラムクロマトグラフィーを必要としなかったため100グラム以上のプロセス合成を可能にした。また、当初3から4への変換反応は高価なキサンチンオキシターゼによる酸化を実施していたが、静岡大学にて安価に変換可能な微生物菌体 (*Burkholderia contaminans*) を

天然より発見した。この酵素による酸化反応は、反応溶液を濃縮した条件においても実施が可能であり、現在スケールアップを検討中である。

2.3. ダブルラベルFCsの合成

静岡大学の詳細な研究の結果によりFCsが多岐にわたる種の植物の成長を促進することが明らかとなった。そこで、河岸教授はFCsが元々植物に内生していると仮説を立てて詳細な研究を行い、FCsが多く植物に普遍的に内生していることを証明した。このことは、FCsが新たな植物ホルモンである可能性を示唆している。植物ホルモンとしての証明には、生合成経路に関わる遺伝子のノックアウトにより起こる表現型の変化の確認が必須となる。そのため、生合成経路の確定と代謝物の微量分析方法確立のため、イミダゾール環に二つの¹³C原子を導入したFCsの合成に着手した。また、その際、高感度分析を実現するにあたり、¹³C原子のソースとなる試薬には1%の¹²C原子が存在するため、LC-MSの精度に対して完璧ではないと判断した。そこで、二つの¹³C原子を導入することで、天然に主に存在する¹²Cにて構成される化合物が標識体合成上では0.01%以下と抑えられる。スキーム7に示したルートにて、入手可能な¹³Cシアン化ナトリウムと¹³Cオルトギ酸トリエチルを¹³C炭素源としてイミダゾール環合成を行った。まず、プロモ酢酸41と¹³Cシアン化ナトリウムを反応させた後、酸性条件下エチルエステルに変換した。続いて、α-シアノエステルに対してニトロソ中間体を經由してオキシムを導入し、42を得た。さらに、42のオキシムを水素添加反応によりアミンへと還元した後、アンモノリシスにより環化前駆体のα-アミノニトリル43を合成した。一方、¹³Cオルトギ酸トリエチル44とモノメチル尿素45を酢酸中加熱すると得られる46に43を作用させるとイミ

Conditions; (a) Na¹³CN, 1M NaOH, 100 °C; (b) EtOH, H₂SO₄, reflux, 91% (2 steps); (c) NaNO₂, AcOH, H₂O, 5 °C, 81%; (d) H₂, Pd/C, AcOEt, 86%; (e) NH₃, MeOH 10 °C, 37%; (f) AcOH, 100 °C, 74 %; (g) AcOH, MeOH; (h) Et₃N, MeOH, 80 °C, 60% (2 steps) (i) NaNO₂, aq. HCl, 0 °C; (j) H₂, Rh/C, MeOH, 61% (2 steps); (k) NaNO₂, aq. HCl, 0 °C; (l) MeOH, 60 °C, 60% (2 steps); (m) CH(OEt)₃, DMF, 130 °C; (n) **51**, BSA (bistrimethylsilylacetao, DCE, 70 °C; TMSOTf, 70 °C; (o) 1-chloro-2,4-dinitrobenzene, K₂CO₃, DMF, 60 °C, 44% (3 steps); (p) ethylenediamine, CH₃CN, 60 °C, 52%

スキーム 7. 二重¹³C標識FCsの合成ルート.

ダゾール**47**が得られた. 続いて, **47**にメタノール中Et₃Nを作用させカルバモイル基の加溶媒分解を行い, ¹³CダブルラベルAICA (**48**)を合成した. その後, ジアゾ化反応によるDICA中間体を経由した¹³C₂-ICA (**49**), ¹³C₂-AHX (**50**)への変換は非同位体標識化合物の合成と同様の方法にて行った.¹¹⁾

さらに, FCsが核酸前駆体のヒポキサンチンと類似構造を有するため, 生合成前駆体のリボシル誘導体の合成に着手した. しかし, ¹³C₂-ICA (**49**)や¹³C₂-AHX (**50**)の直接的なリボシル化は困難を極めた.¹²⁾ そのため, ¹³C₂-AICA (**48**)にオルトギ酸トリエチルを作用させて, 一度¹³C₂-ヒポキサンチン (**51**)へと変換した. 続くリボシル化は, **51**にN,O-ビストリメチルシリルアセトアミド (BSA)を作用させてシリルアミド中間体へとした後, **52**とTMSOTfを作用させることで円滑に進行し**53**が得られた. さらに, **53**の3位窒素原子に2,4-ジニトロフェニル基を導入した. このように電子求引性の置換基を導入することで, 続くエチレンジアミン処理での2位への攻撃が進行して, ジヒドロイミダゾールの脱離を伴い**54**が得られた. 非同位体標識化合物の合成に従うと**54**から, ¹³C₂-ICAや¹³C₂-AHXのリボシドへの変換は

容易に可能である. また, **54**から核酸のアデノシンへの変換や**49**からアミノ酸のヒスチジンの合成も文献既知である. そのため, これらイミダゾール誘導体はダブルラベル化された核酸やアミノ酸などの合成の有用な中間体と考えることができる.

おわりに

以上, 述べてきたように, 当研究室にて開発したルートを基盤にウシオケミックス社の協力を得てノビレチンとフェアリーケミカルズの100グラムスケールでの合成に成功した. 合成したノビレチンは試薬としての価格破壊を実現させるとともに, 多くの共同研究者への無償配布が可能となり, これまで不可能であった動物実験も実現した. また, フェアリー化合物では圃場での植物成長促進剤の可能性の試験を可能にして, 現在はバイオシュミラント剤として開発中である. 本研究のノビレチン研究では新たな農林水産政策を推進する実用技術開発事業の, フェアリー化合物の研究はイノベーション創出基礎的研究推進事業・技術シーズ開発型研究の支援を受けた.

引用文献

- 1) K. Tseng: *J. Chem. Soc.* 1003–1004 (1938).
- 2) A. Murakami, Y. Nakamura, K. Torikai, T. Tanaka, T. Koshiba, K. Koshimizu, S. Kuwahara, Y. Takahashi, K. Ogawa, M. Yano, H. Tokuda, H. Nishino, Y. Mikami, Y. Sashida, S. Kitanaka and H. Ohigashi: *Cancer Res.* **60**, 5059–5066 (2000).
- 3) M. Al Rahim, A. Nakajima, D. Saigusa, N. Tetsu, Y. Maruyama, M. Shibuya, H. Yamakoshi, Y. Tomioka, Y. Iwabuchi, Y. Ohizumi and T. Yamakuni: *Biochemistry* **48**, 7713–7727 (2009).
- 4) T. Furuta, M. Nakayama, H. Suzuki, H. Tajimi, M. Inai, H. Nukaya, T. Wakimoto and T. Kan: *Org. Lett.* **11**, 2233–2236 (2009).
- 5a) A. R. Katritzky, N. Shobana, J. Pernak, A. S. Afridi and W.-Q. Fan: *Tetrahedron* **48**, 7817–8152 (1992).
- 5b) A. R. Katritzky and A. Pastor: *J. Org. Chem.* **65**, 3679–3682 (2000).
- 6) T. Asakawa, A. Hiza, M. Nakayama, M. Inai, D. Oyama, H. Koide, K. Shimizu, T. Wakimoto, N. Harada, H. Tsukada, N. Oku and T. Kan: *Chem. Commun. (Camb.)* **47**, 2868–2870 (2011).
- 7a) 富士フィルム和光純薬株式会社：製品情報 天然物〈<http://www.siyaku.com/uh/Shs.do?dspCode=W01CHDASB-00014490>〉
- 7b) 富士フィルム和光純薬株式会社：製品情報 合成品〈<http://www.siyaku.com/uh/Shs.do?dspWkfcodes=149-09341>〉
- 8) T. Horie, M. Masumura and F. S. Okumura: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **34**, 1547–1580 (1961).
- 9) For review of fairy chemicals, see; (a) H. Kawagishi: *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **95**, 29–38 (2019). (b) H. Kawagishi: *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **82**, 752–758 (2018).
- 10) J.-H. Choi, T. Ohnishi, Y. Yamakawa, S. Takeda, S. Sekiguchi, W. Maruyama, K. Yamashita, T. Suzuki, A. Morita, T. Ikka, R. Motohashi, Y. Kiriwa, H. Tobina, T. Asai, S. Tokuyama, H. Hirai, N. Yasuda, K. Noguchi, T. Asakawa, S. Sugiyama, T. Kan and H. Kawagishi: *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 1552–1555 (2014).
- 11) K. Ikeuchi, R. Fujii, S. Sugiyama, T. Asakawa, M. Inai, Y. Hamashima, J.-H. Choi, T. Suzuki, H. Kawagishi and T. Kan: *Org. Biomol. Chem.* **12**, 3813–3815 (2014).
- 12) H. Ouchi, T. Asakawa, K. Ikeuchi, M. Inai, J.-H. Choi, H. Kawagishi and T. Kan: *Tetrahedron Lett.* **59**, 3516–3518 (2018).

略歴

菅 敏幸 (かん としゆき)

生年月日：1964年2月15日

最終学歴：北海道大学大学院理学研究科

研究テーマまたは主な職歴：有機化学，天然物合成，医薬化学

1993年 財団法人サントリー生物有機科学研究所研究員

1996年 東京大学薬学部 助手

2004年 東京大学大学院薬学系研究科 助教授

2005年 静岡県立大学薬学部 教授

趣味：ラグビー，自転車，ノルディックウォーキング

稲井 誠 (いない まこと)

生年月日：1981年8月8日

最終学歴：静岡県立大学薬学部 薬学研究科

研究テーマまたは主な職歴：有機化学，天然物合成

2009年 上原記念生命科学財団海外留学ポストドクトラルフェローシップ研究員（米国コロラド州立大学化学科）

2010年 文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業博士研究員（徳島文理大学）

2011年 徳島文理大学 薬学部 助教

2011年 静岡県立大学 薬学部 助教

2016年 静岡県立大学 薬学部 講師

趣味：釣り

大内仁志 (おおうち ひとし)

生年月日：1985年9月2日

最終学歴：静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府

研究テーマまたは主な職歴：有機化学，天然物合成

2015年 公益財団法人微生物化学研究会博士研究員

2017年 静岡県立大学 薬学部 助教

趣味：軟式テニス

浅川倫宏 (あさかわ ともひろ)

生年月日：1979年7月1日

最終学歴：静岡県立大学薬学部 薬学研究科

研究テーマまたは主な職歴：有機化学，天然物合成，医薬化学

2007年 コロンビア大学化学科 博士研究員

2009年 静岡県立大学薬学部 グローバルCOEポスドク

2010年 静岡県立大学薬学部 助教

2016年 東海大学創造科学技術研究機構 講師

2018年 東海大学創造科学技術研究機構 准教授

趣味：料理，アクアリウム