

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08204

研究課題名(和文) 遷移金属触媒の精密制御を基軸とする多環性高次構造アルカロイドの革新的合成

研究課題名(英文) Innovative synthesis of structurally advanced polycyclic alkaloids based on the precise control of transition-metal catalysis

研究代表者

植田 浩史 (Ueda, Hirofumi)

東北大学・薬学研究科・講師

研究者番号：50581279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、金属触媒を用いたタンデム触媒反応や酸素酸化触媒反応の開発を基盤とした、高度な構造を有する天然アルカロイドの効率的な化学合成に取り組み、以下の3つの研究成果を得た。1) 酸素とGrubbs触媒によるアシスト型タンデム反応の開発を基盤とした、含窒素複素芳香族化合物の迅速合成法の確立。2) カチオン性金触媒によるオートタンデム触媒反応を基盤とした、多環性アルカロイド、デヒドロバツェラジンCの不斉全合成の達成。3) 酸素と鉄フタロシアニン触媒によるカテコールの酸化反応を基盤とした、高度に縮環した二量体型天然物ヒブレيوفィリンのコア骨格構築法の確立。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代では、新規医薬品の開発がますます困難となりつつある。自然界には、薬として魅力的な活性を有している化合物が数多く存在するが、そのほとんどが複雑な構造を有している。そのため、これら天然物の化学合成を活用した創薬研究は未だ多大な労力を必要とし、満足のいく研究が行われていない。本研究の成果は、新たな化学合成法の提供を通じて、薬としての可能性を秘めているにも関わらず、化学合成が困難なアルカロイドの医薬品シーズとしての可能性を引き出すことに繋がると期待される。さらに、鉄触媒と酸素を用いた環境負荷の少ない反応開発は、レアメタルからの脱却を促進し、生産業への発展にも寄与すると予想される。

研究成果の概要(英文)：In this research, we studied innovative synthetic methodologies for structurally advanced alkaloids based on the development of a tandem catalysis and aerobic-oxidation reaction using metal catalysts. We demonstrate 1) establishment of a concise synthetic methodology for N-containing fused heteroarenes based on assisted-tandem catalysis using Grubbs catalyst and molecular oxygen; 2) the asymmetric total synthesis of the polycyclic alkaloid dehydrobatzalladine C based auto-tandem catalysis with a cationic gold catalyst; and 3) establishment of a method for constructing the core skeleton of the dimeric natural product bipleiophylline based on aerobic oxidation of catechol using an iron phthalocyanine catalyst.

研究分野：創薬科学

キーワード：アルカロイド 全合成 タンデム触媒 酸素酸化 二量体型天然物 鉄フタロシアニン 金触媒 Grubbs触媒

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、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新薬開発がより困難な現代において、ケミカルスペースを意識した創薬研究が注目を浴びている¹⁾。近年、創薬の開発ステージが進むにつれ、全炭素数における sp^3 炭素の割合が増加傾向にあることが報告されている²⁾。すなわち、三次元に立体的な分子は、平面性の高い分子と比較して受容体-リガンドの相補性が高く、標的に対する作用濃度や選択性の向上につながり、**off-target** への作用が回避される傾向を持つ。このような背景ならびに医薬リード化合物の枯渇問題から、より複雑な骨格を有する生物活性天然物が注目を浴びている。しかし、複雑な高次構造を持つ天然物の合成は、多くの工程数を要するため、量的供給や誘導体合成などの観点から、一般的に医薬品研究から除外される傾向にある。さらに、官能基が密集した不規則な多環性の縮環構造の合成は、その特異な環歪みや立体的要因により想定外の副反応をしばしば伴う。このように、高度に官能基化した多環性天然物の満足のいく量的供給や構造活性相関研究を視野に入れた誘導体合成は、現代の精密有機化学をもってしても厳しいのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、以下の2つの研究コンセプトのもと、高機能ならびに高活性金属触媒の精密制御を基軸とした、高次構造多環性アルカロイドの革新的合成法の確立を目的とする。

(1) タンデム触媒反応を基軸とする多環性含窒素複素環化合物の迅速合成

1つの反応系で複数の素反応が進行するカスケード型連続反応プロセスは、工程数やエネルギーを削減でき、近年、その効率性や環境調和性から有機合成において注目を浴びている。そのなかでも本研究では、一度の反応系に2つ以上の触媒機構が含まれるタンデム触媒反応の高い効率性に着目した³⁾。タンデム触媒反応では、添加した少量の高機能性触媒が全く異なる複数の素反応を精密に制御し、一つの反応系で、様々な構造の修飾化や環形成を連続的に行なうことが可能である。このようなタンデム触媒反応の新たな開発は、これまで多段階を要していた化合物のより短工程での合成に繋がることと期待される。そこで、本研究では、2つの新規タンデム触媒反応の開発、ならびに確立した方法論を基盤とする多環性含窒素複素環化合物の迅速合成を展開する。

(2) 生体触媒を模倣した高活性酸化触媒を基軸とする二量体型天然物の収束的合成

二量体型化合物は受容体に対して多点型配位を形成することで、その多くが単量体と比べ強力な生物活性や特異な作用機序を有しており、創薬の新たなリード化合物としての活用が期待されている⁴⁾。創薬を指向した二量体型化合物の高効率かつ誘導体合成に適した合成法の確立は、いかに単量体を合成終盤でカップリングするか、合成の収束性が重要である。しかし、合成終盤での単量体のカップリングは基質がより複雑になるため、化学選択性や立体障害などの課題が生じる。本研究では、二量体型天然物の収束的合成を実現する新規カップリング反応の開発を基盤とし、薬理的に重要かつ、構造的にも複雑な二量体型生物活性天然物の収束的全合成を目指す。

3. 研究の方法

(1) タンデム触媒反応を基軸とする多環性含窒素複素環化合物の迅速合成

① カチオン性金触媒によるオートタンデム触媒反応の開発とその応用

オートタンデム触媒反応は、単一の触媒または触媒前駆体が複数の異なる触媒サイクルを自動で担うタンデム触媒反応である(図1左)。我々のグループでは、カチオン性金触媒がアルキンの求核性と求電子性の向上に働く、触媒の二元的性質に着目し、これまでに新規多置換ピロール骨格合成法の開発に成功している⁵⁾。本研究では、カチオン性金触媒によるオートタンデム触媒反応系を新たに連続環化反応へと展開し、含窒素多環性複素環の迅速合成を目指す。さらに確立した方法論をもとに、バツェラジン類等の全合成を達成し、本方法論の有用性を示す。

② 遷移金属触媒の動的制御に基づいたアシスト型タンデム触媒反応の開発とその応用

アシスト型タンデム触媒反応は、触媒の化学変換を惹起する化学因子の添加により、各触媒サイクルを制御し、連続的に素反応を行うタンデム触媒反応である(図1右)。これまでに我々のグループは、Grubbs触媒がアミンの酸素酸化の触媒前駆体として機能することを見出している⁶⁾。本研究では、Grubbs触媒のもつメタセシス能とアミンの酸素酸化能を活用した、酸素を化学因子とする新たなアシスト型タンデム触媒反応の開発に取り組む。さらに確立した方法論をもとに、農薬や染料、有機ELなどの機能性分子においてみられる様々な含窒素複素芳香環化合物の迅速合成を展開する。

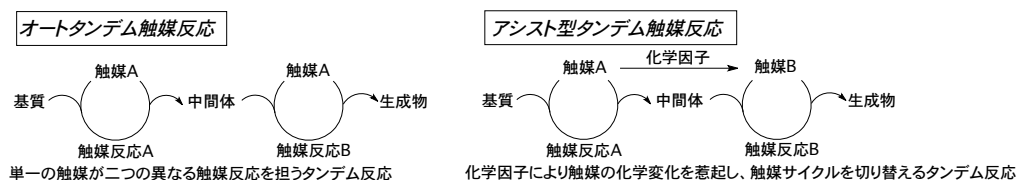


図1. オートタンデム触媒反応とアシスト型タンデム触媒反応の概略図

(2) 生体触媒を模倣した高活性酸素酸化触媒を基軸とする二量体型天然物の収束的合成

二量体型天然物の収束的合成を実現する新たなカップリング反応の開発にあたり、本研究では天然物の生合成経路に着目した。生合成経路では、生体酵素の持つ精密なレドックスシステムのもと、多様な活性官能基存在下、基質のピンポイント酸化による構造修飾や両基質のカップリング等が巧みに行われている。すなわち、生体触媒を模倣した新たな触媒開発により、多官能基性単量体ユニットの化学選択的な酸素酸化を介した新たなカップリング反応が実現できると考えた。本研究では、我々の研究グループが有した合成技術と、生体触媒を模倣した高活性酸素酸化触媒の開発を基盤とし、以下の二量体型生物活性天然物の収束的全合成を目指す。

① アミノ酸由来二量体型生物活性天然物の高収束的全合成

天然には、必須アミノ酸トリプトファン由来のピロロインドールを母核とする二量体型生物活性天然物が多数存在する。本化合物群は、アミノ酸に由来する多様な類縁体が存在し、強力かつ広範な生物活性を有する。なかには、天然物では珍しいヒストンメチル基転位酵素 SU(VAR)の阻害活性を有する化合物も存在し、エピゲノム創薬の観点からも注目を浴びている⁷⁾。アミノ酸由来二量体型ピロロインドールの収束的な合成の実現には、アミノ酸由来の活性な官能基共存下、化学選択的なインドールの二量化反応の開発が必須である。本研究では生体触媒を模倣した酸素酸化触媒の開発と、類縁化合物の中でも最も高い酸化段階を有するメリナシディン IV の世界初の全合成を目指す。

② モノテルペンインドール由来二量体型生物活性天然物の高収束的全合成

天然には、モノテルペンインドールを母核とする様々な二量体型生物活性天然物が数多く存在する。近年、本化合物群に属するビンフルニンが転移性膀胱ガンの画期的な治療薬として承認されるなど⁸⁾、本化合物群は薬学において重要な位置付けにある。しかし、これらの多くが天然からの単離や化学合成による供給が困難なため、その潜在的な薬理作用は不明である。本研究では、高活性酸素酸化触媒を用いた合成終盤での両ユニットの酸化的カップリングを基盤とする、ビプレイオフィリンの世界初の全合成を目指す。

4. 研究成果

(1) タンデム触媒反応を基軸とする多環性含窒素複素環化合物の迅速合成

① カチオン性金触媒によるオートタンデム触媒反応の開発とその応用

本研究では、ピロロピリミジンやピリドピリミジン骨格が様々な天然物に含まれることに着目し、鎖状の基質からのカスケード型連続環化反応による、本骨格の迅速構築法の開発を目指した。三成分より収束的に合成可能なアセタールを有するウレアに、アルキン存在下、カルベン配位子を有するベンゾトリアゾール金錯体を作用させることで、連続環化反応が進行し、二環性骨格を効率的に与えることを見出した(図2)。本手法は、市販の化合物からわずか2工程と、ピロロピリミジンやピリドピリミジン骨格の迅速な構築を可能とする。さらに、それぞれの成分を変更することで容易に誘導体合成が可能である。

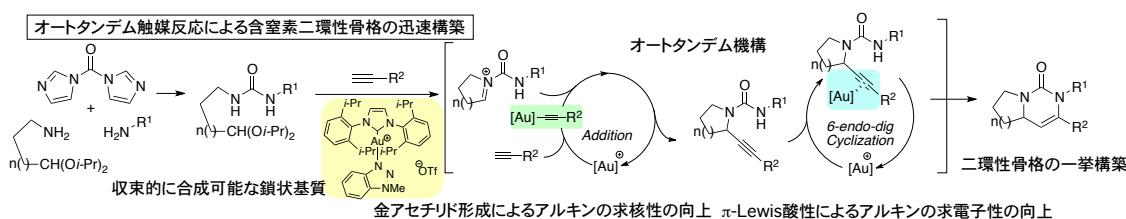


図2. 金触媒を用いたオートタンデム触媒反応による含窒素二環性骨格の迅速合成法

次に、海産グアニジン系アルカロイドのもつ強力な生物活性や側鎖に由来する類縁体の多様性に着目し、本化合物群の合成研究に取り組んだ。検討の結果、確立したカチオン性金触媒によるオートタンデム触媒機構を経るピロロピリミジン合成法を基軸とし、グアニジンを有する多環性アルカロイド、デヒドロバツェラジン C の不斉全合成を達成した(図3)。さらに、確立した合成経路をもとに、鍵工程に用いるアルキンの炭素数や合成終盤でのアシル化の炭素数を調整することで、側鎖の異なるバツェラジン D の形成全合成も成功した。

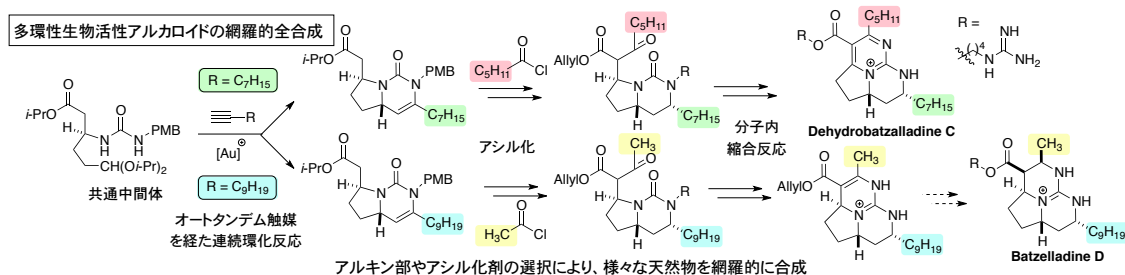


図3. オートタンデム触媒反応を基軸とした、多環性アルカロイドの網羅的全合成

② 遷移金属触媒の動的制御に基づいたアシスト型タンデム触媒反応の開発とその応用

本研究では、Grubbs 触媒がインドリンの脱水素化反応に有効である予備的知見と、有機合成における Grubbs 触媒の有用性に着目し、酸素を化学因子とする新たなアシスト型タンデム反応の開発に取り組んだ。詳細な検討の結果、アルゴン雰囲気下、Schrodi-Grubbs 触媒⁹⁾による 2,3-ジアリルインドリンの開環メタセシス反応後、酸素ガスへの置換による Ru 触媒の構造変化を伴った触媒機能のスイッチングを行ない、アミンの酸素酸化反応が進行した非対称性カルバゾールの合成に成功した⁹⁾ (図4)。さらに本手法は、フェナジンやアクリジン等の様々な含窒素複素芳香族化合物の合成も適用可能であった。さらに、開発したタンデム触媒反応を鍵工程とする天然物合成に取り組み、ピオシアニンの全合成を達成した。次に、本タンデム触媒反応における Grubbs 触媒の活性種の解明に取り組んだ。はじめに活性種の単離による構造の同定を試みたが、活性種の不安定さに由来し、困難を極めた。そこで、React-IR を用い、反応系中における触媒の構造変化を追跡した。その結果、Grubbs 触媒が酸素酸化を受けて生じる Ru-CO 錯体が、アミン酸化反応の活性種であることを世界で初めて明らかにした¹⁰⁾。

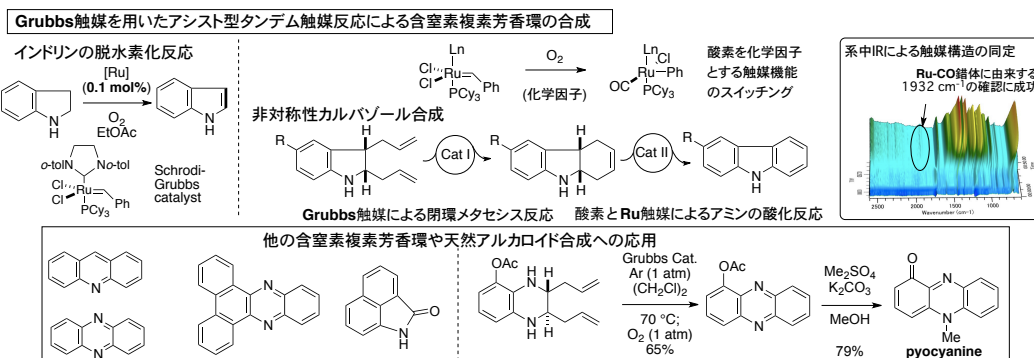


図4. Grubbs 触媒を用いたアシスト型タンデム触媒反応の開発とその応用

タンデム触媒反応を基軸とする多環性含窒素複素環化合物の迅速合成のテーマにおいて、本研究では二つの新たなタンデム触媒反応を開発した。いずれの方法も、既存の方法にはない合成アプローチであり、高い独創性を有する。確立したカチオン性金触媒によるオートタンデム触媒反応は多様性指向型合成であり、各成分の変更により誘導体合成の合成を容易とする。これまで化学合成困難であった海産グアニジン系アルカロイドのライブラリー構築によって、新たな創薬研究の展開が期待される。Grubbs 触媒によるアシスト型タンデム触媒反応は、有機合成に多用される Grubbs 触媒の新たな機能の一面を見出しており、今後の Grubbs 触媒の有用性の拡大につながることを期待される。

(2) 生体触媒を模倣した高活性酸化触媒を基軸とする二量体型天然物の収束的合成

① アミノ酸由来二量体型生物活性天然物の高収束的全合成

我々のグループでは、幅広い基質に適用可能な高活性酸素酸化触媒の開発に取り組む、これまでの予備的知見として、生体触媒を模倣としたオクタカルボキシ鉄フタロシアニン $\text{FePc}(\text{CO}_2\text{H})_8$ が、酸素雰囲気下、水溶液中でトリプタミンの二量化体を与えることがわかった。この知見をもとに、本研究では、トリプトファンと生体を構成する様々なアミノ酸からなるペプチドの二量化へ適用し、本酸化反応の基質一般性を検証した。詳細な検討の結果、本反応は、アルキル側鎖のみならず、無保護のアルコール、アミン、カルボン酸、アミド、スルフィドを側鎖に持つアミノ酸においても適用可能であり、我々の体を構成するほぼ全てのアミノ酸においてインドールの酸化的二量化が化学選択的に進行することを明らかにした (図5)。さらに、ジケトピペラジン環を有するインドール化合物に適用することで、様々なアミノ酸由来二量体型生天然物の高収束的全合成を実現した。今後は、酸化段階の高い基質に適用し、メリナシディン IV の世界初的全合成を目指す。

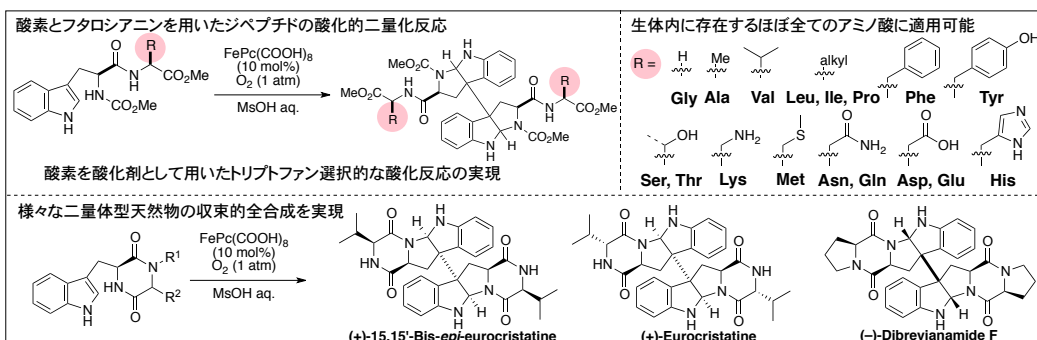


図5. 鉄フタロシアニン触媒によるインドールの酸素酸化反応

② モノテルペンインドール由来二量体型生物活性天然物の高収束的全合成

アルストニアアルカロイドを母骨格とする高度に縮環した二量体型天然物ビプレイオフィリンの合成研究に取り組んだ。まず、モデル基質としてテトラヒドロ-β-カルボリンを用いてピロカテク酸との酸化のカップリング反応を検討した。詳細な検討の結果、申請者が開発した酸素と鉄フタロシアニン触媒の条件下、TFA を添加すると 87%と高収率で期待するカップリング反応が進行した。さらに、より複雑な構造を有する医薬品アルカロイドであるヨヒンビンに適用した結果、官能基を損なうことなく 65%と収率良く対応するカップリング体を得た。このように、独自に開発した本酸素酸化を、インドールとカテコールとのヘテロカップリングに応用し、ビプレイオフィリンの部分骨格の構築に成功した。酸素を利用した本条件は、高い化学選択性を有しており、今後、合成終盤での酸化のカップリングによるビプレイオフィリンの収束的全合成の達成が期待される。

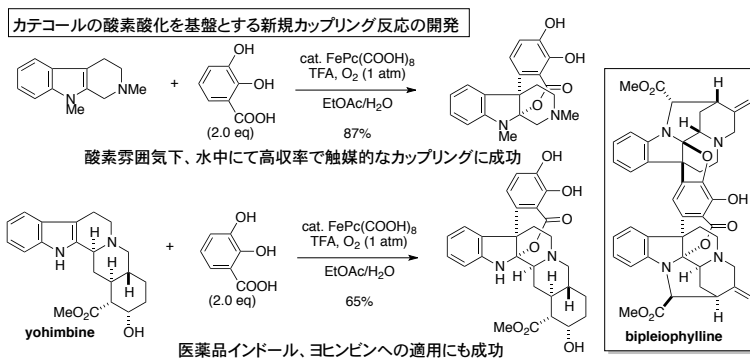


図 6.カテコールの酸素酸化を用いた新規カップリング反応

生体触媒を模倣した高活性酸化触媒を基軸とする二量体型天然物の収束的全合成のテーマにおいて、本研究では酵素を模倣した触媒設計により、高い反応性と高い化学選択性といった、ベクトルの異なる二つの性質に特化した革新的な酸素酸化反応の開発に成功した。本方法論の確立は、これまで合成困難とされる二量体型天然物に新たなカップリング法を提供した。これにより、化合物供給の困難さがボトルネックとなり立ち後れていた二量体型天然物群の合成効率を飛躍的に高め、創薬天然物ライブラリーの拡充ならびに新たな医薬のシーズの発掘に繋がるものと期待される。さらに、本酸化反応は天然物合成への応用に留まらず、トリプトファン残基を標的とした化学選択的なペプチドライゲーション法としても有用であることを見出した。この研究成果は、中分子創薬において近年注目を集める、ペプチド創薬の発展に寄与すると考えられる。また、学術への波及効果のみならず、今回提案する方法論は、工業生産可能なフタロシアニン、元素戦略の点から期待される鉄、酸素を組み合わせたものであり、低環境負荷で安全性・操作性・コスト面においても価値が高く、工業プロセスへの展開も期待される。

引用文献

- 1) Dobson, C. M. *Nature* **2004**, 432, 824.
- 2) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752.
- 3) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365.
- 4) Bérubé, G. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 131.
- 5) Ueda, H.; Yamaguchi, M.; Kameya, H.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4948.
- 6) Yoshiyuki, K.; Yoshida, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 377.
- 7) Greiner, D.; Bonaldi, T.; Eskeland, R.; Roemer, E.; Imhof, A. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, 1, 143.
- 8) Bellmunt, J.; Théodore, C.; Demkov, T.; Komyakov, B.; Sengelov, L.; Caty, G. D. A.; Carles, J.; Jagiello-Gruszfeld, A.; Karyakin, O.; Delgado, F.-M.; hurteloup, P.; Winqvist, E. Morli, N.; Salhi, Y.; Culine, S.; masse, H. *J. Clin. Oncol.* **2009**, 27, 4454.
- 9) Dinger, M. B.; Mol, J. C. *Organometallics* **2003**, 22, 1089.
- 10) Kawachi, D.; Noda, K.; Komatsu, Y.; Yoshida, K.; ueda, H.; Tokuyama, H. *Chem. Euro. J. just accepted*.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ueda Hirofumi	4. 巻 68
2. 論文標題 Synthetic Studies toward Dimeric Indole Alkaloids Based on Convergent Synthetic Strategy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 117 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00706	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 Siddique Mohammad Abdul Hai, Satoh Kimio, Kurosawa Ryo, Kikuchi Nobuhiro, Elias-Al-Mamun Md., Omura Junichi, Satoh Taiju, Nogi Masamichi, Sunamura Shinichiro, Miyata Satoshi, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 39
2. 論文標題 Identification of Emetine as a Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2367 ~ 2385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.119.313309	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 Hakamata Hiroyuki, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Construction of Indole Structure on Pyrroloindolines via AgNTf2-Mediated Amination/Cyclization Cascade: Application to Total Synthesis of (+)-Pestalazine B	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4205 ~ 4209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01399	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 Furuta Miyu, Sugiyama Kyoko, Yamaguchi Minami, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Synthesis of Propargylic Ethers by Gold-Mediated Reaction of Terminal Alkynes with Acetals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 872 ~ 876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00322	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 Kawauchi Daichi, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Double Functionalization of Styrenes by Cu-Mediated Assisted Tandem Catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2056 ~ 2060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900088	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 Sugisawa Norihiko, Ohnuma Shinobu, Ueda Hirofumi, Murakami Megumi, Sugiyama Kyoko, Ohsawa Kosuke, Kano Kuniyuki, Tokuyama Hidetoshi, Doi Takayuki, Aoki Junken, Ishida Masaharu, Kudoh Katsuyoshi, Naitoh Takeshi, Ambudkar Suresh V., Unno Michiaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Novel Potent ABCB1 Modulator, Phenethylisoquinoline Alkaloid, Reverses Multidrug Resistance in Cancer Cell	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 4021 ~ 4030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00457	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 Tokuyama Hidetoshi, Sugimoto Kenji, Fujiwara Hiroaki, Takada Akihiro, Kim Dong-Gil, Ueda Hirofumi	4. 巻 97
2. 論文標題 Synthetic Studies toward Isoschizogamine: Construction of Pentacyclic Core Structure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1028 ~ 1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)85	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 Hakamata Hiroyuki, Sato Soichiro, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 AgNTf2-Mediated Allylation with Allylsilanes at C3a-Position of Hexahydropyrroloindoles: Application to Total Syntheses of Amauramine Alkaloids	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5308 ~ 5311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b02602	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 Tokuyama Hidetoshi, Sato Soichiro, Hirayama Azusa, Adachi Tohma, Kawauchi Daichi, Ueda Hirofumi	4. 巻 94
2. 論文標題 AgNTf2-Mediated Arylation of Bromopyrroloindolines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1940 ~ 1940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-17-13777	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54件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 山梨 政人、佐藤 綾、植田 浩史、徳山英利
2. 発表標題 フタロシアニン金属錯体を用いた新規インドール骨格合成法の開発
3. 学会等名 第140回日本薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若原裕子、寺地穂果、野呂亮広、坂田樹理、植田浩史、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 (-)-Sespenineの合成研究
3. 学会等名 第140回日本薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosuke Okada, Kei Yoshida, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (-)-Deoxoapodine
3. 学会等名 第4回精密制御反応場国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyu Furuta, Kyoko Sugiyama, Minami Yamagushi, Hiroshi Kameya, Kenji Sugimoto, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthesis of Propargylic Ethers by Gold-Mediated Reaction of Terminal Alkynes with Acetals
3. 学会等名 The 19th Tateshina Conference on Organic Chemistry
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田康佑、吉田 慶、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 (-)-Deoxoapodineの全合成
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部祐大、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Floramultineの合成研究
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若原裕子、野呂暁広、寺地穂果、坂田樹理、植田浩史、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 (-)-Sespenineの合成研究
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山梨政人、佐藤綾、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 フタロシアンニ金属錯体を用いた新規インドール骨格合成法の開発
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daichi Itagaki, Kazuya Marumo, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (-)-Dehydrobatzalladine C via Construction of Pyrrolopyrimidine Skeleton by Gold-Catalyzed Tandem Cyclization
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Okada, Kei Yoshida, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (-)-Deoxoapodine
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田康佑、吉田慶、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 (-)-Deoxoapodineの全合成
3. 学会等名 創薬懇話会2019 in 秋保
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirofumi Ueda, Daichi Itagaki, Kazuya Marumo, Hiroshi Kaneya, Miyu Furuta, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (-)-Dehydrobatzelladine C via Gold-Mediated Auto Tandem Catalysis
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古田 未有, 杉山 恭子, 山口 南実, 植田 浩史, 徳山 英利
2. 発表標題 酸素を金触媒を用いたアセタールへの末端アルキン導入法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植田浩史、板垣大地、丸茂和哉、 亀谷 紘、 徳山英利
2. 発表標題 (-)-Dehydrobatzelladine C の全合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部祐大、吉田 慶、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Floramultineの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野田健太、内海 樹、河内大知、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Grubbs触媒を用いたアミン類の酸素酸化による新規ニトリル合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 袴田容章、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 AgNTf ₂ を用いたピロロインドール3a位への新規インドール導入法の開発と二量体型アルカロイド(+)-pestalazine B の全合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河内大知、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 アシスト型タンデム触媒機構を利用したアジリジンを経るオレフィンの二重官能基化とその応用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuko Wakahara, Takahiro Noro, Juri Sakata, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Construction of Spirocyclic Tetrahydroquinolines and Application to Synthetic Studies on Sespentine
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Hakamata, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of AgNTf ₂ -Mediated Amination/Cyclization Cascade and Application to Total Synthesis of (+)-Pestalazine B
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸茂和哉
2. 発表標題 (-)-Dehydrobatzelladine Cの全合成
3. 学会等名 第33回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河内大知
2. 発表標題 Grubbs触媒を用いたアミンの酸化反応の開発とアシスト型タンデム触媒反応への応用
3. 学会等名 第33回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯村健太郎、佐藤敬直、内海樹、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 分子内Mannich反応を利用したNeostenineの合成研究
3. 学会等名 第114回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河内大知, 植田浩史, 徳山英利
2. 発表標題 アシスト型タンデム触媒機構を利用したアジリジンを経るオレフィンの二重官能基化
3. 学会等名 第114回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若原裕子, 野呂亮広, 坂田樹理, 植田浩史, 徳山英利
2. 発表標題 スピロ環状構造を有するテトラヒドロキノリン骨格の新規構築法とその応用
3. 学会等名 第57回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野田健太, 内海 樹, 河内大知, 植田浩史, 徳山英利
2. 発表標題 Grubbs触媒を用いたアミン類の空気酸化による新規ニトリル合成法の開発
3. 学会等名 第57回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 板垣大地, 丸茂和哉, 植田浩史, 徳山英利
2. 発表標題 Dehydrobatzelladine Cの全合成
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野田健太, 内海樹, 河内大知, 植田浩史, 徳山英利
2. 発表標題 Grubbs触媒を用いたアミン類の空気酸化による新規ニトリル合成法の開発
3. 学会等名 第35回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田慶, 阿部祐大, 植田浩史, 徳山英利
2. 発表標題 酢酸と酸素を用いたアミン類の新規酸化的修飾法の開発とfloramultineの合成研究
3. 学会等名 第35回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植田浩史, 袴田容章, 徳山英利
2. 発表標題 二量体型ピロロインドールアルカロイド(+)-pestalazine Bの全合成
3. 学会等名 第35回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daichi Itagaki, Kazuya Marumo, Hirofumi Ueda, and Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (±)-Dehydrobatzelladine C
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuko Wakahara, Takahiro Noro, Juri Sakata, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of Novel Construction of Spirocyclic Tetrahydroquinolines and Its Application
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Hakamata, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of AgNTf2-Mediated Amination/Cyclization Cascade and Application to Total Synthesis of (+)-Pestalazine B
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitoshi Satoh, Ken-ichi Ojima, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (+)-Haplophytine
3. 学会等名 第2回 A3若手研究者ミーティング
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Hakamata, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of AgNTf2-Mediated Amination/Cyclization Cascade and Application to Total Synthesis of (+)-Pestalazine B
3. 学会等名 第4回野依フォーラム若手育成塾
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 袴田容章, 植田浩史, 徳山英利
2. 発表標題 AgNTf ₂ を用いたピロロインドール3a位へのインドール導入法の開発と(+)-pestalazine Bの全合成
3. 学会等名 第16回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirofumi Ueda
2. 発表標題 Synthetic Studies on Dimeric Alkaloids
3. 学会等名 The Second Japanese-Spanish Symposium on Organic Synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川上亮英, 岡田康佑, 植田浩史, 徳山英利
2. 発表標題 酸素をバルク酸化剤とするカテコール類酸化反応の開発とインドリン骨格構築法への応用
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸茂和哉, 板垣大地, 亀谷紘, 植田浩史, 徳山英利
2. 発表標題 金触媒による連続環化反応を用いたpyrrolopyrimidine骨格構築法の開発とTetraonerine類合成への応用
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植田浩史
2. 発表標題 官能基の化学選択的活性化を基盤とする高次構造アルカロイドの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirofumi Ueda, Hitoshi Satoh, Kenichi Ojima, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (+)-Haplophytine
3. 学会等名 International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Hakamata, Soichiro Sato, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 AgNTf ₂ -Mediated Functionalization of Pyrroloindoles and Application to Synthesis of Natural Products
3. 学会等名 The 11th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-11) and The 3rd International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-3) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 板垣大地、丸茂和哉、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 金触媒による連続環化反応を鍵とするBatzelladine類の合成研究
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若原裕子、野呂堯広、坂田樹理、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 スピロ環状構造を有するテトラヒドロキノリン骨格の新規構築法の開発とその応用
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河内大知、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 銅触媒を用いたタンデム触媒反応によるオレフィンの官能基化反応
3. 学会等名 第56回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植田浩史、佐藤壮一郎、平山 梓、徳山英利
2. 発表標題 ジケトピペラジンの立体制御に基づく(+)-Gliocladin C および T988 類の効率的全合成
3. 学会等名 第59回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirofumi Ueda, Hitoshi Satoh, Kenichi Ojima, Soichiro Sato, Azusa Hirayama, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Syntheses of Dimeric Indole Alkaloids
3. 学会等名 平成29年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kyoko Sugiyama, Minami Yamaguchi, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Gold-Catalyzed Nucleophilic Addition of Terminal Acetylenes to Acetals
3. 学会等名 平成29年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 袴田容章
2. 発表標題 AgNTf ₂ を用いたピロロインドール3a位の修飾法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 第4回新学術領域「反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植田浩史
2. 発表標題 二量体型中分子アルカロイド(+)-pestalazine Bの合成研究
3. 学会等名 第4回新学術領域「反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kei Yoshida, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Oxidative Derivatization of N-Aryl Amino Acid and Peptide Derivatives Using Iron Phthalocyanine Complex
3. 学会等名 第3回野依フォーラム若手育成塾
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 袴田容章、佐藤壮一郎、清水瑛大、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 AgNTf2を用いたピロロインドール3a位の修飾法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 第29回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 袴田容章
2. 発表標題 AgNTf2を用いたピロロインドール3a位の修飾法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 万有札幌シンポジウム, 「3地区交流院生ミニシンポジウム」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 袴田容章、佐藤壮一郎、清水瑛大、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 AgNTf2を用いたピロロインドール3a位の修飾法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 第28回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>The Tokuyama Research Group http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/index.html</p>
