

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06936

研究課題名(和文) 高活性酸素酸化触媒の開発を基盤とした二量体型高次構造アルカロイドの高収束的合成

研究課題名(英文) Convergent synthesis of dimeric alkaloids possessing highly complex structures based on the development of catalysts for aerobic oxidation

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：酵素を模倣した高活性酸素酸化触媒の開発を基盤とし、医薬品のリード化合物としての活用が期待される二量体型高次構造アルカロイドの合成研究に取り組み、以下の研究成果を得た。二量体型天然物の単量体をなす、デオキソアポディンの世界最短工程数での合成法ならびにプレイオカルパミンの世界初の不斉全合成を達成した。単量体の量的供給を可能にする合成法の確立は、その後の二量体型天然物の収束的合成の実現に向け、大きな足がかりとなることが期待される。さらに、独自の酸化反応を、ペプチドの二量化に応用した。以上、天然物合成やペプチドの化学的修飾において新たな方法論の確立は、創薬研究の発展に寄与することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然化合物の中には、天然からの単離量が乏しく、かつ複雑な構造のため化学合成による供給が困難であり、創薬研究において埋没した化合物が数多く存在する。本研究では、薬としての可能性を秘めているにも関わらず、化学合成が困難な二量体構造を持つアルカロイドに焦点を当て、新たな化学合成法の提供を通じて、化合物の医薬品シーズとしての可能性を引き出す。本方法論の確立は、新たな医薬品シーズの発掘に繋がるだけでなく、医薬品を安価かつ大量に供給可能な低分子創薬の発展は、近年社会問題の一つである医療費高騰の抑制につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this research, we conducted synthetic studies on dimeric natural products with highly complex structures, which are expected to be utilized as lead compounds for drug discovery, based on the development of enzyme-mimicking catalyst for aerobic oxidation. We achieved the efficient asymmetric total synthesis of pleiocarpamine and deoxoapodine, which contained in pharmaceutically important dimeric alkaloids. The establishment of the highly concise and scalable synthetic method of monomers is expected to allow efficient synthesis of their dimeric alkaloids in near future. Furthermore, our originally developed dimerization was applied to not only natural product synthesis but also dimerization of peptides. These results would contribute to the development of pharmaceutical sciences by developing novel and useful methodologies for the synthesis of natural products and chemical modification of peptides.

研究分野：創薬科学

キーワード：天然物 アルカロイド 二量体化合物 酸素酸化 鉄触媒 フタロシアニン 全合成

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との相補性が高く、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がある。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。なかでも、天然物有機化合物の約 17% を占める二量体型天然物³⁾は、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において、合成の収束性が重要である。しかし、カップリングのタイミングが合成終盤に差し掛かる程、単量体の構造がより複雑になり、立体的障害や化学選択性の問題がしばしば生じる。特に、立体的に混んだ sp^3 炭素との結合形成を伴うカップリングや、酸化条件に鋭敏かつ求核性を有する窒素官能基存在下でのカップリングは、最先端の遷移金属触媒を用いたクロスカップリングを用いても極めて困難である。すなわち、高度に官能基化した二量体型アルカロイドの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容易ではない。そのため、二量体型天然物は創薬において魅力的な化合物群でありながら、天然からの単離量の問題や現代の有機合成技術の限界により創薬の研究対象から除外されているのが現状である⁵⁾。

2. 研究の目的

本研究では、培った有機合成の技術と、合成終盤でのカップリングを実現する高活性酸素酸化触媒の開発を基盤とし、薬理的に重要かつ化学合成が困難な二量体型高次構造アルカロイド (図 1) の収束的全合成を目的とする。以下の二つの化合物群に焦点をあて、研究に着手した。

(1) アミノ酸由来二量体型生物活性アルカロイドの高収束的全合成

天然には、必須アミノ酸の一つであるトリプトファン由来の二量体型生物活性アルカロイドが多数存在する⁶⁾。なかでも、ピロロインドール化合物群は、各種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⁷⁾。本研究では、高活性酸素酸化によるインドールのホモ二量化法の開発と、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。さらに、本手法をヘテロ二量化、あるいは分子内反応へと応用し、強力な生物活性を有するコムネンシン類の高収束合成法を確立する。

(2) モノテルペンインドール由来二量体型生物活性アルカロイドの高収束的全合成

天然には、モノテルペンインドールを母核とする多様な二量体型生物活性アルカロイドが存在する。本化合物群に属するビンブラスチンは、臨床にて抗がん剤として古くから用いられており、また近年、その誘導体であ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ている。このように、本化合物群は薬学において重要な位置付けにあるが、化学合成が困難なため、その潜在的な薬理作用はしばしば不明とされている。本研究では、独自に開発した酸化反応をアスピドスペルマ化合物に適用し、ボアカンジミン B の世界初の全合成を目指す。さらに、確立した酸素酸化をインドールとカテコールの酸化的カップリングへと応用し、ビプレイオフィリンの高収束的全合成を達成する。

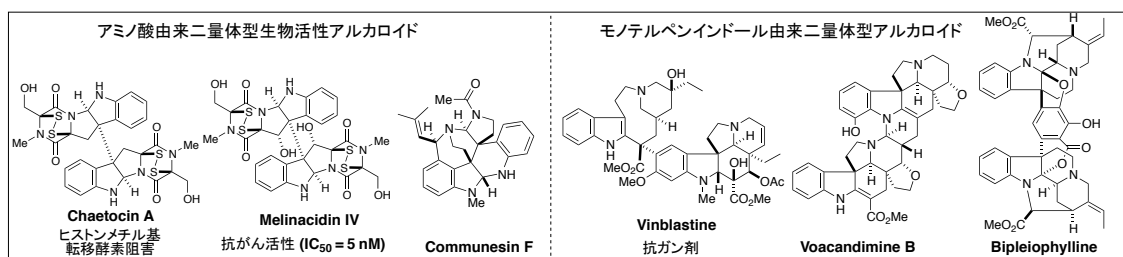


図 1. 二量体型高次構造アルカロイド

3. 研究の方法

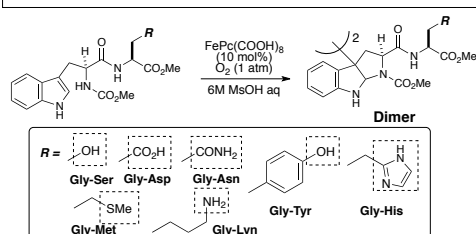
(1) アミノ酸由来二量体型生物活性アルカロイドの高収束的全合成

今回標的とするアミノ酸由来二量体型ピロロインドールアルカロイドの収束的合成を実現するためには、アミノ酸由来の多様な活性官能基共存可能な高い化学選択性、かつインドールの二量化を可能とする高い酸化能を有する、画期的な反応の開発が必須である。この課題に対し、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、空気中の酸素を活用し、基質のピンポイント酸化による構造の修飾化や両基質のカップリングが巧みに行われている。そこで、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を兼ね備えた革新的な酸素酸化反応が開発できると考えた。研究開始時、以下の予備的知見を得ていた。生体触媒を模倣とする鉄触媒を網羅的に検討した結果、

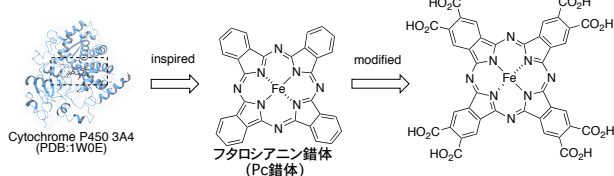
シトクロム P450 と同様の 3 価の高スピン状態を有する $\text{FePc}(\text{CO}_2\text{H})_8$ 触媒のみが、酸素雰囲気下、水溶媒中でインドールの二量化体を与えることを見出した(図 2)⁸⁾。さらなる検討の結果、本反応は、ヒドロキシ基をはじめ様々なアミノ酸由来の活性官能基やジケトピペラジン骨格を有する基質においても二量化体を与え、高い官能基共存性や基質一般性を有することがわかった。

本研究では、本化合物群の中でも最も酸化段階が高く、強力な抗がん活性を示すメリナシディン IV の合成研究を行なう(図 2)。合成戦略として、予めジケトピペラジン環上に官能基を導入した多官能基性の単量体ユニットを合成し、合成最終段階で確立した酸素酸化触媒反応を活用したインドールのホモ二量化によって、グラムスケール以上にも対応可能な標的化合物の高収束的全合成を達成する。さらに、確立した合成法を基に、類縁化合物や誘導体を網羅的に合成し、ゲノム創薬を指向した構造活性相関研究を展開する。

予備的検討: 酸素酸化によるインドールの酸化的二量化反応の開発



生体酵素をヒントとした酸素酸化触媒の設計



オクタカルボキシ鉄Pc錯体が高活性触媒として働くことを新たに見出した酸素雰囲気下、水溶媒中、触媒的二量化反応に成功

多官能基性インドールのホモ二量化によるピロロインドールアルカロイドの高収束的合成法の開発

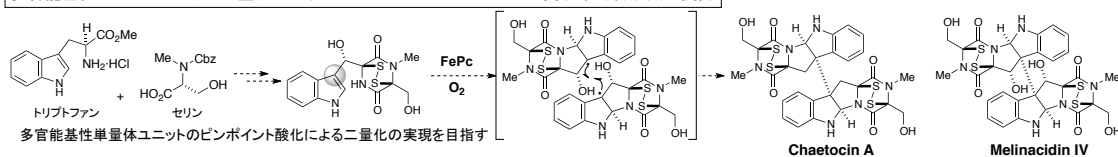
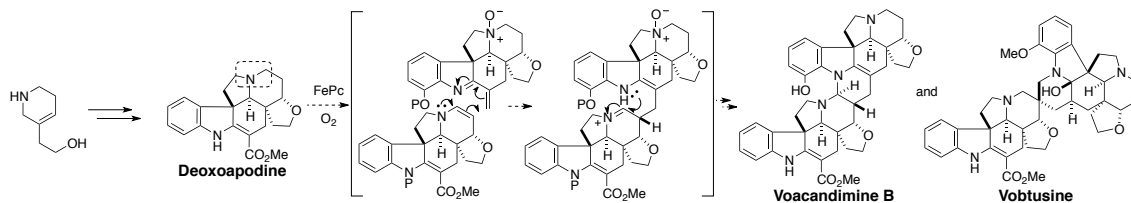


図 2. 二量体型ピロロインドールアルカロイドの合成研究

(2) モノテルペンインドール由来二量体型生物活性アルカロイドの高収束的全合成

天然には、臨床で抗がん剤として活用されるビンブラスチンをはじめ、アスピドスペルマ骨格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。その中には、ピペリジン環で連結した二量体化合物が多く含まれる。そこで、未だ全合成が報告されていないボアカンジミン B やボブツシンの世界初の全合成を目指す(図 3)。二量体型化合物の合成研究にあたり、単量体ユニットの量的供給を可能にする合成経路の開発が重要である。研究開始当時、今回の標的化合物の単量体をなす 6 環性のアスピドスペルマ化合物デオキソアポディンの合成例は、すでに報告されていたが、いずれの合成も 20 以上もの総工程を要していた。そこでまず、単量体デオキソアポディンの効率的合成法の開発を行う。単量体の合成法を確立した後、開発した酸素酸化反応や以前独自に開発したアミンの酸化反応などを検討し、ピペリジン環上の酸化的修飾を介した両ユニットの連結によって、ボアカンジミン B やボブツシンの世界初の全合成を達成する。



天然物への第3級アミンの化学選択的な酸素酸化反応と続く段階的な[4+2]環化付加反応

図 3. アミンの化学選択的な酸化反応を基盤としたボアカンジミン B やボブツシンの合成戦略

プレリオカルパミンは、高度に歪んだカゴ型骨格を有しており、ビプレオフィリンをはじめとする様々な二量体型アルカロイドに含まれる⁹⁾。本研究では、これら二量体型天然物の網羅的的合成を指向し、未だ不斉全合成されていない、プレリオカルパミンの量的供給を可能とする合成法の開発を目指す(図 4)。具体的な合成戦略として、インドール 2 位での C-H アルキル化と続く Ns アミドを活用とした 10 員環アミンの構築を行う。その後、間接的な C-H 官能基化を経た渡環式環化反応により、プレリオカルパミンの全合成を達成する。次に、ビプレオフィリンの合成研究を実施する。その収束的合成法を確立するためには、合成の最終段階で、2つのインドール骨格をいかにカテコールと連結させるかが鍵となる。そこで、独自に開発した酸素酸化反応をカテコ

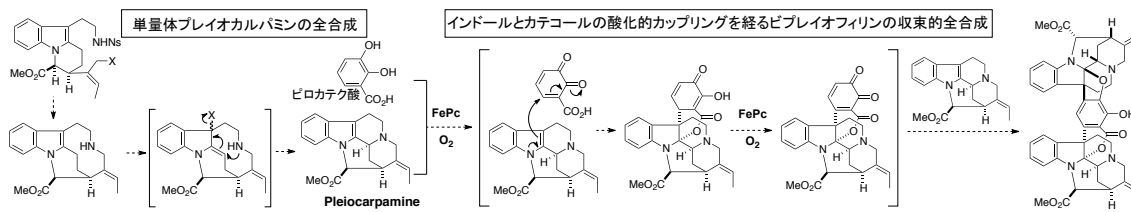


図 4. プレリオカルパミンやビプレオカルパミンの合成戦略

ールに適用し、新たな酸化的[4+2]環化付加反応を開発する。さらに、確立した手法を、単量体プレイオカルパミンとピロカテク酸に適用し、ピプレオフィリンの収束的全合成を目指す。

4. 研究成果

(1) アミノ酸由来二量体型生物活性アルカロイドの高収束的全合成

アミノ酸由来二量体型生物活性アルカロイドの高収束的全合成に関しては、メリナシディン IV の収束的合成経路の確立を目指し、まず単量体ユニットの合成に取り組んだ(図 5)。まずアルドール反応により、インドールユニットとジケトピペラジンユニットを連結した。その後、エキソオレフィン選択的なジオール化を経てジスルフィドを導入した。続いて、内部オレフィンのジオール化を介した渡環反応を試みたが、予想に反し、副反応としてレトロアルドール反応による結合の开裂が進行した。インドール窒素の保護基など、種々条件を検討したものの、レトロアルドールの抑制は困難であることがわかった。そこで、エピジチオジケトピペラジン骨格を形成したのちに、インドール 3 位隣接位のメチレンの C-H 酸化を経た単量体ユニットの構築を試みた。先ほどの合成中間体に対し、向山水和、硫化水素の導入、酸化の 3 工程の変換により、ケトシン A の単量体に当たる化合物を合成し、単量体のすべての炭素骨格ならびにエピジチオジケトピペラジン骨格を有する化合物の合成に成功した。今後、C-H 酸化反応を介した単量体ユニットの合成と二量化反応の適用により、メリナシディン IV の世界初的全合成が期待される。

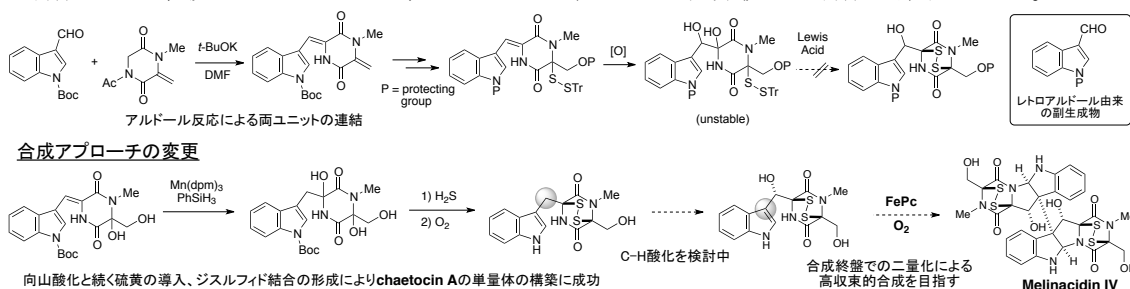


図 5. インドールのホモ二量化によるピロロインドールアルカロイドの収束的合成法の開発

メリナシディン IV の合成研究と並行して、ペプチドの新規二量化法の開発も着手した。すなわち、本研究での酸化の標的となるインドールは、必須アミノ酸であるトリプトファンに含まれる点に着目し、本酸化反応を応用することで、ペプチドの新たな化学的連結法の開発が行えると考えた。反応の起点となるトリプトファンと生体を構成する一部のアミノ酸由来のジペプチドに適用した結果、メルカプト基を有するシステイン以外のジペプチドに適用可能であった。なお、ジスルフィド結合を持つシステインには適用可能であることを見出した。続いて、トリプトファン含有オリゴペプチドの二量化反応への応用を試みた。多様な生理活性ペプチドや高腫瘍活性を有する天然環状ペプチド、上市ペプチド医薬品に二量化を試みたところ、二量化反応の進行を明らかにした(図 6)。さらに得られる二量体の構造的な特徴を解明すべく、X 線結晶構造解析にも取り組んだ。東北大学大学院理学研究科の権根相准教授との共同研究を行い、二量化したヘキサペプチドの結晶化に成功し、本反応により得られる二量体が三次元的に広がった特異な構造を有することを明らかにした。本研究成果は、トリプトファンを標的としたペプチドの新たな化学修飾法の基盤技術となりうることを示しており、近年新たな創薬モダリティとして注目を集めるペプチド医薬品の創出への応用が期待される。

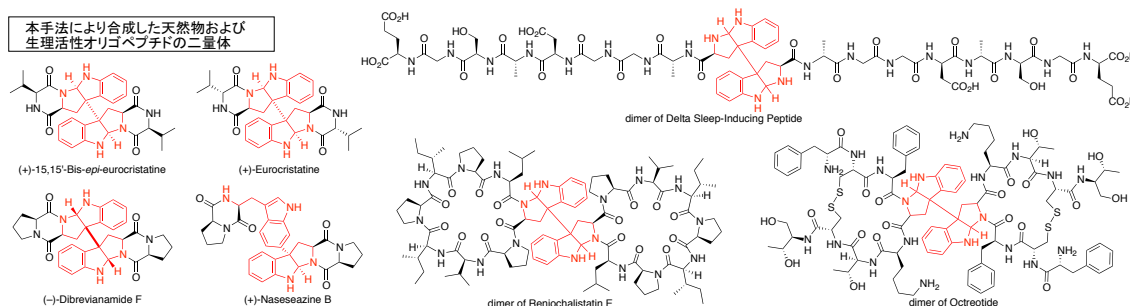


図 6. 独自の酸化的に二量化により合成したオリゴペプチド二量体

(2) モノテルペンインドール由来二量体型生物活性アルカロイドの高収束的全合成

ボアカンジミン B の単量体であるデオキソアポディンの合成研究に取り組んだ(図 7)。不斉プロモ環化反応による第四級炭素中心の構築、C-H アルキル化を経た歪んだ中員環構築、酸化を介した渡環反応を開発し、単量体デオキソアポディンの量的供給を可能にする世界最短工程数での合成法を確立した¹⁰⁾。続いて二量体であるボアカンジミン B の合成研究に着手した。第三級アミンの酸化を介したカップリングを試みたものの、ピペリジン環が酸化した生成物は得られず、ピロリジン環が酸化した副生成物得られるのみであった。デオキソアポディンへの酸化反応では、位置選択性の制御が困難であったため、今後はあらかじめピペリジン環上にオレフィン有する基質に適用し、酸化の位置を制御する予定である。

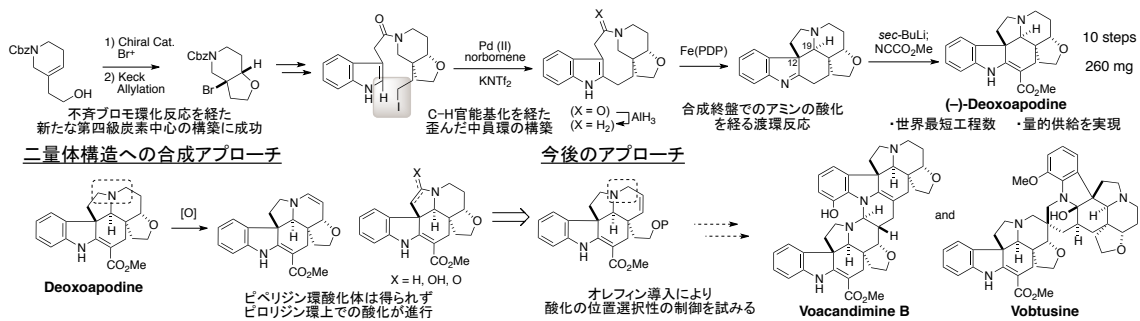


図 7. デオキソアポディンの量的合成法の確立ならびに二量体への合成研究

次に、プレイオカルパミンの合成研究に取り組んだ。当初予定した合成アプローチでは、10員環の構築には成功したが、続く C-H 挿入を介した環化反応が進行しなかった。そこで、合成経路を変更した。ラジカル環化を用いたジアザビシクロ[3.3.1]骨格の新規構築法を開発し、プレイオカルパミンの類縁化合物であるビノキシンの全合成を達成した¹¹⁾。しかし、その後のピペリジン環の構築を経た、プレイオカルパミンの合成は断念した。そこで、環ひずみの要因となるインドールの構築を合成終盤に行う合成経路に変更した。その結果、ビプレイオフィリンの単量体であるプレイオカルパミンの世界初の不斉全合成を達成した。単量体の量的供給を可能にする合成法の確立は、その後の二量体型高次構造アルカロイド、プレイオカルパミンの収束的合成の実現に向け、大きな足がかりとなることが期待される。

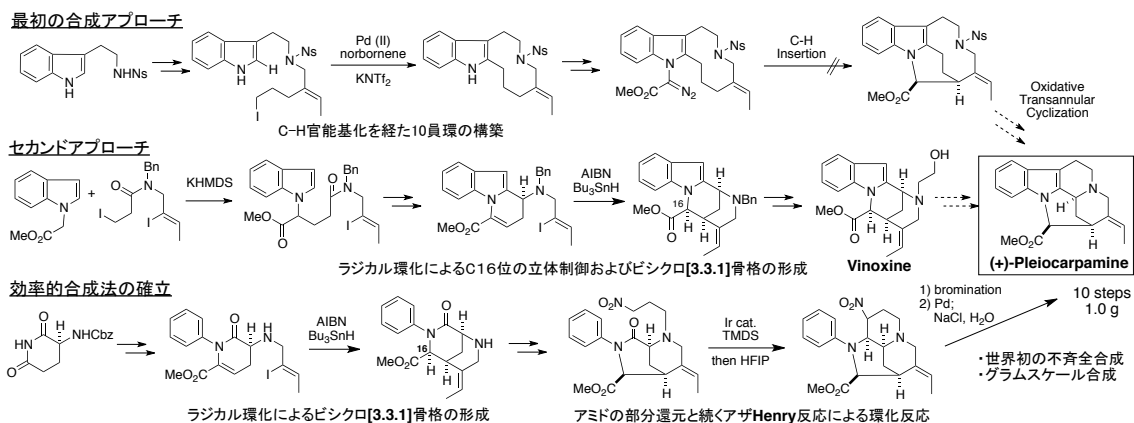


図 8. プレイオカルパミンの世界初の不斉全合成

以上、本研究では酵素を模倣した触媒設計により、高い化学選択性や汎用性を持つ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有用かつ強力な合成ツールを提供し、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品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おいても寄与するものと考えられる。

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) Voloshchuk, T.; Farina, N. S.; Wauchope, O. R.; Kiprowska, M.; Haberfield, P.; Greer, A. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1141.
- 4) Bérubé, G. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 131.
- 5) Sun, J.; Yang, H.; Tang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 2320.
- 6) Ruiz-Sanchis, P.; Savina, S. A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1388.
- 7) Greiner, D.; Bonaldi, T.; Eskeland, R.; Roemer, E.; Imhof, A. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 143.
- 8) Ueda, H.; Sato, S.; Noda, K.; Hakamata, H.; Kwon, E.; Kobayashi, N.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed., Early View* (DOI: org/10.1002/anie.202302404).
- 9) Mauger, A.; Jarret, M.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 1852.
- 10) Yoshida, K.; Okada, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 23089.
- 11) Okada, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 5943.

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 1件）

1. 著者名 Ueda Hirofumi, Sato Soichiro, Noda Kenta, Hakamata Hiroyuki, Kwon Eunsang, Kobayashi Nagao, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Iron Catalyzed Biomimetic Dimerization of Tryptophan Containing Peptides	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202302404	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 Yamada Masatoshi, Azuma Kazuki, Takizawa Iori, Ejima Yuki, Yamano Mitsuhsa, Satoh Kimio, Doi Takayuki, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Efficient and Scalable Asymmetric Total Synthesis of (-)-Emetine with Pharmaceutical Grade Quality; First Multigram Scale Synthesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 343 ~ 357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.2c00355	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 Xiong Haoran, Yoshida Kei, Okada Kosuke, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 101
2. 論文標題 Catalytic enantioselective 5-endo-bromocycloetherification of unactivated cyclic alkenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153906 ~ 153906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.153906	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 Okada Kosuke, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Total synthesis of (±)-vinoxine: construction of the bridged pyrido[1,2-a]indole skeleton via Tf2O-mediated Bischler-Napieralski reaction and stereoselective radical cyclization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5943 ~ 5947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2OB00274D	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 Yuko Wakahara, Takahiro Noro, Juri Sakata, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama	4. 巻 102
2. 論文標題 Construction of Tetrahydroquinolines with Spirocyclic Structures at the 4-Position	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 438 ~ 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-22-S(R)16	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, Noda Kenta, Komatsu Yoshiyuki, Yoshida Kei, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Aerobic Dehydrogenation of N-Heterocycles with Grubbs Catalyst: Its Application to Assisted Tandem Catalysis to Construct N-Containing Fused Heteroarenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 15793 ~ 15798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001961	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 Utsumi Tatsuki, Noda Kenta, Kawauchi Daichi, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 362
2. 論文標題 Nitrile Synthesis by Aerobic Oxidation of Primary Amines and in situ Generated Imines from Aldehydes and Ammonium Salt with Grubbs Catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 3583 ~ 3588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000663	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 Yoshida Kei, Okada Kosuke, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 A Concise Enantioselective Total Synthesis of (-) Deoxoapodine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 23089 ~ 23093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202010759	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 Ueda Hirofumi, Yamamoto Ryota, Yamaguchi Minami, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Synthesis of substituted anilines via a gold-catalyzed three-component reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 765 ~ 769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D00B02018D	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 Umehara Atsushi, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 79
2. 論文標題 Synthesis of leuconoxine, leuconodine B, and rhazinilam by transformation of melodinine E via 6-hydro-21-dehydroxy-leuconolam	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131809 ~ 131809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131809	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48件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 長沢浩、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Chartelline C の合成研究
3. 学会等名 第33回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植田浩史
2. 発表標題 酸化反応を基軸とする高次構造多環性アルカロイドの合成研究
3. 学会等名 第55回天然物談話会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kosuke Okada, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Bipleiophylline Based on the Oxidative Dimerization Reaction
3. 学会等名 第8回野依フォーラム若手育成塾
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kosuke Okada, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Mavacurine Alkaloids
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田康佑、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 マバクリンアルカロイドの合成研究
3. 学会等名 第64回天然物有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 熊浩然、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Chartelline C の合成研究
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺地穂果、三原大輝、若原裕子、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Synthetic Studies on Aspernomine
3. 学会等名 令和4年度化学系東北大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧亮太、千葉七瀬、阿部祐大、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Synthetic Studies on Isocrambescidin 800 by Gold-Catalyzed Domino Cyclization
3. 学会等名 令和4年度化学系東北大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 町田圭吾、西室創太、植田 浩史、徳山 英利
2. 発表標題 鉄触媒による酸化反応を用いたレスベラトロール類の合成研究
3. 学会等名 第61回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西室創太、植田 浩史、徳山 英利
2. 発表標題 (+)-Spegatrineの合成研究
3. 学会等名 第61回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武田 陸、佐藤 壮一郎、植田 浩史、徳山 英利
2. 発表標題 Melinacidin IVの合成研究
3. 学会等名 第61回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenta Noda, Daichi Kawauchi, Tatsuki Utsumi, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of Aerobic Oxidation of Amines with Grubbs Catalyst and Its Application
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirofumi Ueda, Minami Yamaguchi, Hiroshi Kameya, Daichi Itagaki, Kazuya Marumo, Yudai Abe, Ryota Maki, Nanase Chiba, Kenji Sugimoto, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthesis of Substituted Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds via Gold-Catalyzed Cascade Reaction
3. 学会等名 SICC-11 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田康佑、小島健一、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 二量体型マバクリンアルカロイドの合成研究
3. 学会等名 第37回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千葉七瀬、牧亮太、阿部祐大、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 金触媒によるドミノ環化反応を鍵とする Isocrambescidin 800の合成研究
3. 学会等名 第143薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野田健太、河内大知、内海樹、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反応の開発とその応用
3. 学会等名 第19回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植田浩史
2. 発表標題 酸素酸化を活用した二量体型アルカロイドの収束的合成戦略の開発
3. 学会等名 第8回慶應有機化学若手シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西室創太、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 フェノールの酸化的カップリング反応の開発及び二量体型天然物の収束的合成への応用
3. 学会等名 第32回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2021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 フタロシアン金属錯体を用いたジチオアセタールの新規触媒的脱保護法の開発とその応用
3. 学会等名 創薬懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺地穂果、若原裕子、野呂亮広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 新規スピロインダノン合成法の開発を基盤としたAspernomineの合成研究
3. 学会等名 創薬懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Nagasawa, Kosuke Okada, Kei Yoshida, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development and Generality of Enantioselective Bromocycloetherification Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid
3. 学会等名 International Summer Seminar on Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Riku Takeda, Soichiro Sato, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Melinacidin IV
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sota Nishimuro、Hirofumi Ueda、Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of an oxidative coupling of phenols and its application to the convergent synthesis of dimeric natural products
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Nagasawa、Hirofumi Ueda、Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Chartelline C
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺地穂果、若原裕子、野呂亮広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 新規スピロインダノン合成法の開発を基盤としたaspernomineの合成研究
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松巧征、山梨政人、元木大介、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 (+)-Strictamineの合成研究
3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺地穂果、若原裕子、野呂堯広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 ラジカル環化反応によるスピロインダノン骨格構築を介したAspernomineの合成研究
3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高杉梨花、植田浩史、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 (-)-Mycoleptodiscin Aの合成研究
3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aspernomineの合成研究
2. 発表標題 寺地穂果、若原裕子、野呂堯広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
3. 学会等名 第36回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー
4. 発表年 2021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 Pacifichem 2020 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirofumi Ueda、Daichi Itagaki、Kazuya Marumo、Yudai Abe、Hiroshi Kameya、Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (-)-Dehydrobatzelladine C via Gold-Mediated Auto Tandem Catalysis
3. 学会等名 Pacifichem 2020 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiyuki Komatsu、Masato Yamanashi、Daisuke Motoki、Hirofumi Ueda、Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on (+)-Strictamine
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenta Noda、Daichi Kawauchi、Tatsuki Utsumi、Hirofumi Ueda、Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Development of Aerobic Oxidation of Amines with Grubbs Catalyst and Its Application
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirofumi Ueda、Daichi Itagaki、Kazuya Marumo、Yudai Abe、Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Batzelladines via Gold Catalyzed Cascade Cyclization
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植田浩史
2. 発表標題 二量体型天然物の効率的合成を指向した収束的合成戦略
3. 学会等名 ハイブリッド触媒 若手道場Online (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植田浩史
2. 発表標題 二量体型アルカロイドの収束的合成に向けた合成戦略
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山梨政人、小松巧征、元木大介、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 (+)-10-Methoxystrictamineの合成研究
3. 学会等名 第142回薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部祐太、牧亮太、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Isocrambescidin 800の合成研究
3. 学会等名 第142回薬学会年会
4. 発表年 2022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18回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenta Noda, Tastuki Utsumi, Daichi Kawauchi, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Nitrile synthesis by aerobic oxidation of primary amines and imines with Grubbs catalyst
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部祐大、板垣大地、丸茂和哉、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 金触媒による連続的環化反応を鍵とするBatzelladine類の合成研究
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020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31回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2020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32回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺地穂果、若原裕子、野呂堯広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 新規スピロインダノン合成法の開発を基盤としたAspernomineの合成研究
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020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 鉄フタロシアニン触媒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59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020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 第35回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 植田浩史
2. 発表標題 金触媒によるドミノ型連続環化反応を鍵とするBatelladine類の合成研究
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021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 C-Hアルキル化を伴う新規インドール縮環型中員環構築法の開発
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院薬学研究科 医薬製造化学分野 http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/index.html
--

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
研究分担者	小林 長夫 (Kobayashi Nagao) (60124575)	信州大学・繊維学部・特任教授 (13601)	

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