

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02601

研究課題名(和文) 新規高難度酸化反応の開発を基盤とする高次構造天然物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Studies on Highly Complex Natural Products based on the Development of Novel Highly Difficult Oxidation Reactions

研究代表者

徳山 英利 (Tokuyama, Hidetoshi)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：00282608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：無保護のトリプタミン含有長鎖および環状ペプチドに適用可能な、鉄フタロシアニン触媒を用いたインドール類の酸化的二量化反応を開発した。独自の酸化反応を用いた合成終盤での酸化的官能基化戦略により、cimiciduphytine、(+)-pleiocarpamine、(+)-voacalgine A、(+)-bipleiophylline等のインドールアルカロイドの全合成、酸化的スピロジエノン化と酸化的N,S-アセタール化を経る(+)-discorhabdin B、(-)-discorhabdin H、(+)-discorhabdin K、(-)-aleutianamine等の初の全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、生体酵素模倣型の酸化触媒である鉄フタロシアニン触媒を用いた高い官能基選択性を有する酸化反応等、合成終盤での酸化的変換に有用な独自の酸化的変換を開発し、創薬的に重要な生物活性を持ち、複雑な構造のため既存法では合成が難しいアルカロイドの全合成を達成した。これにより、複雑なアルカロイドの合成設計に新たな指針を提供する学術的意義に加え、合成の困難さから手付かずであったリード化合物の効率的な合成による大量供給と幅広い誘導体の網羅的合成を通じて、新規医薬の創製を促進する社会的意義が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed an iron phthalocyanine-catalyzed oxidative dimerization of indoles that is applicable to unprotected tryptamine-containing long-chain and cyclic biologically active peptides. Based on the late-stage oxidative functionalization strategy using our original oxidation reactions, we have achieved the total synthesis of structurally complex and medicinally important indole alkaloids such as cimiciduphytine, (+)-pleiocarpamine, (+)-voacalgine A, and (+)-bipleiophylline, and the first total synthesis of (+)-discorhabdin B, (-)-discorhabdin H, (+)-discorhabdin K, and (-)-aleutianamine via the oxidative spirodienone formation and the late-stage oxidative N,S-acetalization.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 天然物 アルカロイド 酸化反応 触媒反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、構造多様性を有する医薬シーズの探索のための、コンビナトリアル合成やハイスループットスクリーニングの限界が指摘され、天然が作り出す複雑な構造の有機化合物が再評価されている。例えば、複数のヘテロ元素を含む全置換芳香環や sp^3 炭素に富む複数の環が三次元的に縮環した高次構造は、ケミカルスペース拡大の観点から創薬的に有望である。しかし、構造が複雑になる程、反応点周りの立体障害や官能基選択性の問題が深刻化し、標的化合物とその誘導体の合成供給の困難さから、創薬のボトルネックとなっている。その解決のための合成の考え方として、最近、合成経路の終盤で酸化の変換を行う戦略(Late-Stage Oxidative Functionalization: LSOF 戦略)の有効性が提唱され、LSOF 戦略に基づく画期的な合成が報告されている。本戦略は、序盤に導入した官能基の保護基の着脱工程の削減、立体的要因、官能基共存性等の問題を回避でき、合成の効率化と誘導体の網羅的合成に有効である。しかし、生合成では、位置及び化学選択的 LSOF が生体内酸化酵素により容易に進行するのに対し、フラスコ中では合成終盤での酸化の制御は難しく、特に、酸化条件に鋭敏な窒素や硫黄官能基を有する医薬資源としてのアルカロイドへの適用は未開拓である。

2. 研究の目的

本研究では、窒素や硫黄等のヘテロ原子の酸化剤に対する高い反応性を利用し、安価な金属酸化剤を用いた高い官能基選択性を有する酸化反応を開発する。そして、その高い官能基選択性を活かした LSOF 戦略に基づく画期的な全合成を達成し、複雑な構造のアルカロイドの創薬を志向した合成設計に新たな考え方を提供することを目的とする。具体的には、複数のヘテロ元素を含む全置換芳香環、スピロ骨格、二量体型構造、 sp^3 炭素に富んだ高次多環性縮環型骨格など、創薬的に重要なものの、既存法では合成が難しい構造を有するアルカロイドをモデルケースとして取り上げ、短工程かつ高収率で大量供給と誘導体の網羅的合成に適用できる合成ルートを確立する。それにより、合成の困難さから手付かずであったリード化合物の掘り起こしを経て医薬創製の促進に繋がることが期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、まず、予備的知見が得られている、生体酵素を模倣した鉄触媒、 $FePc(CO_2H)_8$ を用いたインドールの酸化的二量化反応について、最適条件や官能基選択性、トリプトファン含有ペプチドの二量化への一般性など詳細を検討する。その後、本反応のインドール以外への適用性を検討するとともに、関連の酸化反応を鍵として、二量体型インドールアルカロイド、ディスコハブディン類、アトカミン、ユズリハアルカロイドの4つの化合物群について、独自の官能基選択的高難度酸化反応の開発を基盤として、合成終盤での酸化的構造修飾すなわち LSOF 戦略に基づく高次構造生物活性天然物の独創的全合成を達成する。

4. 研究成果

(1) 鉄触媒を用いたトリプトファンの酸化的二量化法の開発と応用¹⁾

ペプチドの二量化は、標的タンパク質との親和性や代謝安定性の向上が期待でき、ペプチド創薬における新たなアプローチとして注目されている。一方、ペプチドは多様な官能基を側鎖に有するため、これまでの二量化反応はリシンやシステインといった反応性の高いアミノ酸残基を起点としたものに限られ、高い化学選択性を有する新たな反応の開発が強く望まれている。本研究では、オクタカルボキシ鉄フタロシアニン触媒が酸素雰囲気下でインドールの酸化的二量化に有用であるとの予備的知見に基づき、詳細な検討を行った。その結果、様々なアミノ酸残基を有するトリプタミン含有ペプチドの二量化が、無保護で進行することがわかった。さらに、本反応は、生物活性を有する長鎖ペプチドや、医薬として用いられている環状ペプチドの二量化にも適用可能であった。また、得られた二量体の X 線結晶構造解析より、二つの連続した第四級不斉炭素から成る中心部から四本のペプチド鎖が三次元的に広がった構造を明らかにした¹⁾。

(2) 合成終盤でのカップリング反応を用いた二量体型インドールアルカロイドの合成研究

これまでに開発した二量体型インドールアルカロイド haplophytine の合成経路をもとに、その類縁体である cimiciduphytine の合成研究を行った。銀試薬による2つのユニットのカップリングにより二量体構造の構築に成功し、その後、上部ユニットの N_8 基の除去を 4-メトキシチオフェノールで行なったところ、haplophytine 型の骨格への酸化と骨格転位の抑制に成功した。最終工程で保護基を除去したところ、論文報告の cimiciduphytine の構造から別の構造へと速やかに変換され、構造訂正を示唆する知見を得た²⁾。

次に、合成終盤での酸化的二量化を鍵とする二量体型インドールアルカロイド(+)-bipleiophylline の全合成に取り組んだ。モノマーユニットである pleiocarpamine は、bipleiophylline 等の様々な二量体型アルカロイドに含まれ、合成標的として注目されているが、高度に縮環したカゴ型構造や制御困難な C16 位の立体化学のため、不斉全合成は未だ達成されていない。また、bipleiophylline に関しては、Vincent らによる低収率の半合成が報告されているのみである。

Pleiocarpamine の合成を目指して、関連化合物である vinoxine を経る経路を検討した。C16 位の立体化学の制御には、ラジカル環化反応を用いて成功し、vinoxine のラセミ合成を達成した

が、インドール 3 位での環化が困難であり、pleiocarpamine へと誘導することができなかった³⁾。

Vinoxine を経る経路が有効ではなかったため、次に、インドール骨格を合成の終盤で酸化的に構築するルートを検討した。C16 位の立体化学の制御には、上記と同様のラジカル環化反応により成功し、数段階を経て得たインドール骨格に対応する位置にフェニル基を有するニトロアルカン中間体に対して、パラジウム触媒を用いた分子内 C-H アルキル化反応と続くニトロ基の脱離を伴う芳香族化をワンポット操作で行うことで、(+)-pleiocarpamine の不斉全合成をグラムスケールで達成することができた⁴⁾。ここで、生体内酵素模倣型のカルボキシ鉄フタロシアニン触媒を用いた独自の酸化反応条件下、(+)-pleiocarpamine とピロカテク酸との酸化的カップリング反応を行い、(+)-voacalgine A および(+)-bipleiophylline の全合成を達成した⁴⁾。

(4) 海産性アルカロイド Discorhabdin 類の全合成

Discorhabdin 類は、ピロロイミノキノン骨格にスピロシクロヘキサジエノンが縮環した五環性海洋アルカロイドである。中でも、*N,S*-アセタール構造を有する類縁体は、多様な生物活性と特異な化学構造から広く注目されている。しかし、全合成は、(+)-discorhabdin A の一例のみである。

まず、ピロロイミノキノン骨格の N18 位とシクロヘキサジエノンの C2 位が結合し F 環を形成した discorhabdin V の合成研究に取り組んだ。6,7-ジベンジルオキシトリプタミン誘導体のアミノ基に E 環ユニットを導入した中間体を、脱ベンジル化に続きオルトキノンに酸化したところ、分子内アザマイケル反応が進行し環化体を得た。その後、分子内 Heck 反応を経てアザピシクロ[3.3.1]環を構築した。最後に、スピロ環の構築を経て、discorhabdin V の基本骨格を持つ 6 環性化合物を合成した⁵⁾。

続いて、*N,S*-アセタール構造を有する discorhabdin B の合成研究を行なった。市販のベンズアルデヒドから合成したチラミン誘導体と、2,3-ジメトキシアニリンから合成したピロロイミノキノンを縮合し、酸化的スピロ環化反応に付してスピロジエノンを得た。次に、C2 位プロモ化の後、臭化銅で処理すると、C8 位の酸化、ピバロイル基の除去、*N,S*-アセタール形成が連続的に進行し、*N*-Ts-discorhabdin B を得た。最後に、Ts 基を除去して discorhabdin B の初の全合成を達成した。不斉全合成への応用は、上記の連続反応に、光学活性チオエステルを用いてジアステレオ選択的スピロジエノン化を行い実現した。C2 位と N18 位と結合した F 環と *N,S*-アセタール構造を有する G 環の両者を有する類縁体の全合成は皆無である。我々は、Copp らの検討を参考に、L-ovothiol A を(+)-*N*-Ts-discorhabdin B に *thia*-Michael 付加させたところ、N18 位での環化も連続的に進行し、*N*-Ts-discorhabdin H と、C2 の臭素原子が脱離した *N*-Ts-discorhabdin K とを得た。最後に Ts 基を除去し、(-)-discorhabdin H と(+)-discorhabdin K の不斉全合成を達成した⁶⁾。さらに、*N*-Ts-discorhabdin B に対して様々な求核剤の共役付加を行い、様々な類縁体の網羅的合成を達成した。また、ピロロイミノキノン骨格を有し、discorhabdin 類の関連化合物であるアトカミンについては、中央部で逆合成的に切断して得られる 2 つのセグメントの合成法を確立した。

Aleutianamine は、2019 年に単離構造決定された海洋アルカロイドであり、硫黄および窒素原子を含む複雑な左部縮環構造が discorhabdin B の骨格転位反応によって生合成されるとの仮説が提唱されている。今回、3-dihydrodiscorhabdin B を合成する目的で合成した *N*-Ts-discorhabdin B を Luche 還元条件に付したところ、生合成様の骨格転位反応が進行して *N*-Ts-aleutianamine を与え、最後に Ts 基を除去して(-)-aleutianamine の初の全合成を達成した⁶⁾。

(5) yuzurimine 型ユズリハアルカロイドの合成研究

ユズリハアルカロイドは、現在までに 300 種類以上の類縁体が単離構造決定されており、高度に縮環した多環式骨格と多様な生物活性から広く注目されている。中でもユズリミン型ユズリハアルカロイドは、6,7,5,5 の高度に縮環したカゴ状骨格を有しており、その複雑な構造から合成例は 2 例にとどまる。特に C21 位に酸素官能基が導入された yuzurimine 型類縁体の合成例は皆無である。本研究では酸化的脱芳香環化と続く分子内 Diels-Alder 反応を用いた合成戦略により、yuzurimine 型ユズリハアルカロイドの合成研究に着手した。合成したフェノールの酸化的脱芳香環化と TFA 保護の導入により得たキノン誘導体の、分子内 Diels-Alder 反応と続く TFA 保護の除去を行い、二つの連続した第四級炭素を含む四環性重要中間体を得ることに成功した。

(6) 創薬上有用な、光レドックスシクロプロパン化反応⁷⁾、スピロ骨格構築法⁸⁾、金触媒下多成分連結反応により多置換ベンゼンの合成⁹⁾の開発も併せて行なった。

<引用文献>

1. H. Ueda, S. Sato, K. Noda, H. Hakamata, E. Kwon, N. Kobayashi, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **62**, e202302404 (2023).
2. K. Ojima, H. Ueda, H. Tokuyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **96**, 484-495 (2023).
3. K. Okada, H. Ueda, H. Tokuyama, *Org. Biomol. Chem.*, **20**, 5943-5947 (2022).
4. K. Okada, K. Ojima, H. Ueda, H. Tokuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 16337-16343 (2023).
5. T. Noro, J. Sakata, H. Tokuyama, *Tetrahedron Lett.*, **81**, 153333 (2021).
6. M. Shimomura, K. Ide, J. Sakata, H. Tokuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 18233-18239 (2023).
7. K. Ide, M. Furuta, H. Tokuyama, *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 9172-9176 (2021).
8. Y. Wakahara, T. Noro, J. Sakata, H. Ueda, H. Tokuyama, *Heterocycles*, **105**, 438-460 (2022).
9. H. Ueda, R. Yamamoto, M. Yamaguchi, H. Tokuyama, *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 765-769 (2021).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16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 Shimomura Masashi, Ide Kohta, Sakata Juri, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 145
2. 論文標題 Unified Divergent Total Synthesis of Discorhabdin B, H, K, and Aleutianamine via the Late-Stage Oxidative <i>N,S</i> -Acetal Formation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 18233 ~ 18239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c06578	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, Ojima Ken-ichi, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 145
2. 論文標題 Concise Total Synthesis of (+)-Pleiocarpamine and Convergent Total Syntheses of (+)-Voacalgine A and (+)-Bipleiophylline via an Aerobic Oxidative Coupling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 16337 ~ 16343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c05811	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 Ojima Ken-ichi, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 96
2. 論文標題 Synthetic Studies on Cimicidiphytine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 484 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20230054	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, 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 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 Noro Takahiro, Sakata Juri, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 81
2. 論文標題 Synthetic studies on discorhabdin V: Construction of the A-F hexacyclic framework	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153333 ~ 153333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153333	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 Ide Kohta, Furuta Miyu, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Photoredox-catalyzed intramolecular cyclopropanation of alkenes with α -bromo- β -keto esters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 9172 ~ 9176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B01733K	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 -
2. 論文標題 Total synthesis of (\pm)-vinoxetine: construction of the bridged pyrido[1,2-a]indole skeleton via Tf ₂ O-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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D20B00274D	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 105
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 -
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 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 Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 69
2. 論文標題 Construction of N-Heterocycles Fused with a Highly Substituted Benzene Ring by a Benzyne-Mediated Cyclization/Functionalization Cascade Reaction and Its Application to the Total Synthesis of Marine Natural Products	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 707 ~ 716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00389	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, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 81
2. 論文標題 トリプトファン残基の選択的な酸化を利用したペプチド二量化法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemistry & Industry	6. 最初と最後の頁 522 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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	4. 巻 80
2. 論文標題 ニューモダリティー時代の有機合成化学	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 321 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.80.321	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91件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 29件)

1. 発表者名 Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of Structurally Complex Alkaloids via Late-Stage Oxidative Transformations
3. 学会等名 Workshop at the Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay, India (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of Structurally Complex Alkaloids via Late-Stage Oxidative Transformations
3. 学会等名 XXIII NOST Organic Chemistry Conference (23 NOST-OCC) at Bhubaneswar, India (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 鉄フタロシアニン錯体の酸化反応を基盤とした 無保護ペプチドの化学変換とアルカロイドの全合成
3. 学会等名 九州大学大学院理学部化学専攻 講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 鉄フタロシアニン錯体の酸化反応を基盤とした 無保護ペプチドの化学変換とアルカロイドの全合成
3. 学会等名 九州大学先導物質化学研究所 講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 高難度酸化反応を基盤としたアルカロイドの全合成
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部主催 2023年度学生シンポジウム 憧憬から目標へ（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 高難度酸素酸化反応を基盤とした無保護ペプチドの変換とアルカロイド全合成
3. 学会等名 京都大学大学院薬学研究科特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 新規酸素酸化反応開発を基盤とした無保護ペプチド二量化とアルカロイド合成への応用
3. 学会等名 京都大学化学研究所附属元素科学国際研究センター 有機分子変換化学/資源分子変換化学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis Structurally Complex Alkaloids via Late-Stage Oxidative Transformations
3. 学会等名 The XXIII International Conference on Organic Synthesis (23-ICOS) at Shanghai, China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 新薬のを見つけ方ー古典的手法から最先端創薬まで
3. 学会等名 福島県立安積高等学校 大学模擬授業 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Chemistry Featuring Aerobic Oxidative Transformations Using Iron Phthalocyanine Catalyst
3. 学会等名 International Symposium for the 80th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 医薬品・電子材料で注目されるヘテロ環の化学
3. 学会等名 日本化学会産学交流委員会主催「化学技術基礎講座 製品開発に必要な有機合成化学の基礎」(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis Structurally Complex Alkaloids via Late-Stage Oxidative Transformations
3. 学会等名 The 16th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCOCA-16) at Singapore (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 酸化反応を基軸とした多環性アルカロイドの全合成
3. 学会等名 日本プロセス化学会2023サマーシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 東北大学薬学部の紹介と模擬講義『くすりはどのようにデザインするのか』
3. 学会等名 秋田県立秋田南高等学校「学部学科ガイダンス」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳山英利
2. 発表標題 医薬品・電子材料で注目されるヘテロ環の化学
3. 学会等名 日本化学会産学交流委員会主催「化学技術基礎講座 製品開発に必要な有機合成化学の基礎 (招待講演)」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Spirocyclic Alkaloids
3. 学会等名 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021) at Honolulu, Hawaii (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植田浩史
2. 発表標題 自然から学ぶ天然物合成-二量体型天然物の収束的合成を目指して-
3. 学会等名 日本薬学会第144年会 有機合成化学の若い力 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北尾駿汰、下村誠志、井手皓太、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 チオマイケル付加反応による不斉非対称化を鍵としたディスコハブジン類の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 難波咲己、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Catharanthineの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西室創太、森安奎太、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 脱炭酸型ラジカル環化反応を鍵とした(+)-Pericyclivineの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野田健太、佐藤壮一郎、袴田容章、権根相、小林長夫、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 トリプトファン選択的なペプチドの二量化反応の開発とその応用
3. 学会等名 第38回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北尾駿汰、下村誠志、井手皓太、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 チオマイケル付加反応を利用した不斉非対称化を鍵とする硫黄含有ディスコハブジン類の合成研究
3. 学会等名 第16回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Soichiro Sato, Kenta Noda, Hiroyuki Hakamata, Eunsang Kwon, Nagao Kobayashi, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Iron-catalyzed Aerobic Dimerization of Tryptophane-Containing Peptides
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) at Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirofumi Ueda, Kosuke Okada, Ken-ichi Ojima, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Syntheses of (+)-Pleiocarpamine, (+)-Voacalgine A, and (+)-Bipleiophylline
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) at Kyot (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kenta Noda, Soichiro Sato, Hiroyuki Hakamata, Eunsang Kwon, Nagao Kobayashi, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Iron-catalyzed biomimetic dimerization of tryptophan-containing peptides
3. 学会等名 The 60th Japanese Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 植田浩史、岡田康佑、小島健一、徳山英利
2. 発表標題 (+)-Pleiocarpamineおよび(+)-Bipleiophyllineの全合成
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 植田浩史
2. 発表標題 創薬を指向した二量体型アルカロイドの合成研究
3. 学会等名 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS) 第五回合成勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井手皓太、下村誠志、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 Discorhabdin アルカロイド七環性類縁体の網羅的全合成
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 町田圭吾、植田浩史、小林長夫、徳山英利
2. 発表標題 酸素酸化反応を指向したフタロシアニン触媒の合成
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田慶、山梨政人、小林長夫、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 鉄フタロシアニン錯体の空気酸化を介した化学選択的、かつサイト選択的なN-アリアルグリシン誘導体のC-H官能基化反応
3. 学会等名 第39回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 下村誠志、井手皓太、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 Discorhabdin B、H、K、およびaleutianamineの不斉全合成
3. 学会等名 第65回天然物有機化合物討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haoran, Xiong, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Chartelline C
3. 学会等名 International Symposium for the 80th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kei Yoshida, Masato Yamanashi, Nagao Kobayashi, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Chemo- and Site-Selective C-H Functionalization of N-Aryl Glycine Derivatives via Iron Phthalocyanine-Catalyzed Aerobic Oxidation
3. 学会等名 International Symposium for the 80th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shunta Kitao, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Discorhabdin A by Desymmetrization Approach
3. 学会等名 International Symposium for the 80th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sota Nishimuro, Keita Moriyasu, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Normacusine B
3. 学会等名 International Symposium for the 80th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chemo- and Site-Selective C-H Functionalization of N-Aryl Glycine Derivatives via Iron Phthalocyanine-Catalyzed Aerobic Oxidation
2. 発表標題 Kei Yoshida, Masato Yamanashi, Nagao Kobayashi, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
3. 学会等名 Tohoku University Chemistry Summer School 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kohta Ide, Masashi Shimomura, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Unified Divergent Synthesis of Heptacyclic Discorhabdin Congeners from Discorhabdin B
3. 学会等名 Tohoku University Chemistry Summer School 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田慶、山梨政人、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 酸素をバルク酸化剤としたグリシン誘導体の酸化的化学修飾法の開発と生理活性ペプチド修飾への応用
3. 学会等名 第21回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2023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 Chemistry Summer School 2022 (国際学会)
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 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 河野駿、宮本尚也、藤岡孝佑、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 デヌダチンアルカロイド Acochlearineおよび類縁天然物の網羅的全合成
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shun Kawano, Naoya Miyamoto, Kosuke Fujioka, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Syntheses of Acochlearine and Related Alkaloids
3. 学会等名 SICC-11: Singapore International Chemistry Conference (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: Singapore International Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井手皓太、下村誠志、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 Discorhabdin B誘導体への共役付加を鍵とする七環性類縁体の網羅的合成
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 岡田康佑、小島健一、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 二量体型マバクリナ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 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 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 Masashi Shimomura, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (±)-Discorhabdin B
3. 学会等名 第7回野依フォーラム若手育成塾
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 Kohta Ide, Miyu Furuta, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 One-Pot Method for the Construction of Bicyclic Cyclopropanes Using Photoredox-Catalyst
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 Shun Kawano, Naoya Miyamoto, Kosuke Fujioka, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Diterpenoid Alkaloid Acochlearine
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 河野駿、宮本尚也、藤岡孝佑、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 ジテルペンアルカロイド Acochlearineの合成研究
3. 学会等名 第63回天然物有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Matsuo, Y. Yamashita, L. Poignant, T. Imaizumi, J. Sakata, H. Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on α -Amanitin by using Ring Expansion Reaction of Benzocyclobutenone Oxime Sulfonate
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 R. Takeda, S. Sato, H. Ueda, H. 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 S. Nishimuro, H. Ueda, H. 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 H. Nagasawa, H. Ueda, H. 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50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井手皓太、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 光redox触媒を用いた新規one-pot二環性シクロプロパン合成法の開発
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
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 井手皓太、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 光 redox触媒を用いたOne-pot二環性シクロプロパン合成法の開発
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、野呂亮広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Aspernomineの合成研究
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 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 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 Kosuke Okada, Kei Yoshida, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (-)-Deoxoapodine
3. 学会等名 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021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回日本薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野 駿、宮本尚也、藤岡 孝佑、坂田 樹理、徳山英利
2. 発表標題 デスダチンアルカロイドの合成研究
3. 学会等名 第142回日本薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野 駿、宮本尚也、藤岡 孝佑、坂田 樹理、徳山英利
2. 発表標題 デスダチンアルカロイドの合成研究
3. 学会等名 第142回日本薬学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Masahisa Nakada, Keiji Tanino, Kazuo Nagasawa, Satoshi Yokoshima, Eds.	4. 発行年 2024年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 520
3. 書名 Modern Natural Product Synthesis, Overcoming Difficulties	

1. 著者名 有機合成協会 編	4. 発行年 2023年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 224
3. 書名 ドラマチック有機合成化学：感動の瞬間100	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学プレスリリース、抗がん剤開発の発端として期待されるアルカロイドの化学合成に世界で初めて成功 http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2023/08/press20230830-01-alkaloid.html</p> <p>東北大学プレスリリース、鉄触媒と酸素でペプチドを自在につなぐ反応の開発 ペプチドの二量化を基盤とした創薬開発への貢献に期待 http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2023/04/press20230411-01-fe.html</p> <p>東北大学プレスリリース、大きくなったがんを消失させる抗体ミメティクスの制癌剤結合薬の製造方法を開発 マウス実験で乳がんの消失に成功 https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2023/10/press20231013-01-amdc.html</p> <p>Chem-Station スポットライトリサーチ、(+)-Pleiocarpamineの全合成と新規酸化のカップリング反応を基盤とした(+)-voacalgine Aおよび(+)-bipleiophyllineの全合成 https://www.chem-station.com/blog/2023/09/pleiocarpamine.html</p> <p>Chem-Station スポットライトリサーチ、Discorhabdin B, H, K, およびaleutianamineの不斉全合成 https://www.chem-station.com/blog/2023/10/discorhabdin.html</p> <p>東北大学大学院薬学研究所医薬製造化学分野 http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/index.html</p>
--

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

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

オーストラリア	The University of West Australia			
タイ	BIOTEC			
中国	Shanghai Inst. Plant Physiology Ecology			