

| | |
|------|-------|
| 課題番号 | LS008 |
|------|-------|

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成24年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

| | |
|----------------|---------------------------------------|
| 研究課題名 | 究極のステップエコノミー実現のための医薬合成プロセスの革新的イノベーション |
| 研究機関・ 部局・職名 | 東北大学・大学院薬学研究科・教授 |
| 氏名 | 徳山 英利 |

1. 当該年度の研究目的

| |
|---|
| <p>「酸化-骨格転位カスケードを用いる多環性スピロアミナル構築」: 空気をを用いた新規カスケード反応の一般性を確立する。ハプロファイチンの第二世代合成を達成し、イソシゾガミン、ロイコノキシンのスピロアミナルを含む基本骨格の構築を行う。</p> <p>「不斉転写ラジカル転位環化カスケードを用いるアザスピロ環構築」: (-)ヒストリオニコトキシンの全合成を行う。</p> <p>「タンデム金触媒カスケード型反応を用いる多置換ピロール、ピリジン合成」: 多置換ピロール合成法を用いてラジニラムの全合成を行う。</p> <p>「ベンザイン生成-環化-官能基化カスケードを用いるワンポット多置換複素環合成」: バツェリン類、イソバツェリン類の全合成を行う。</p> <p>「遷移金属触媒の動的制御に基づいたワンポット多成分連結反応」: 多成分連続反応によるケトン合成を鍵とするシリンドリシンの合成研究を行う。</p> |
|---|

2. 研究の実施状況

| |
|--|
| <p>ジチオジケトピペラジン骨格を有するアセチルアラノチンを合成し、特許出願・論文発表を行った。</p> <p><u>サブテーマ1 酸化-骨格転位カスケードを用いる多環性スピロアミナル構築</u>:昨年度、見出した空気を酸化剤とする環境調和型カスケード反応を用いて、ハプロファイチンの第二世代合成を行なった。さらに、イソシゾガミンに関してはスピロアミナル骨格を含む全炭素骨格の構築を行なった。</p> <p><u>サブテーマ2 不斉転写ラジカル転位環化カスケードを用いるアザスピロ環構築</u>:本反応により、(-)-ヒストリオニコトキシンの主骨格を効率的に構築した。また、合成経路の検討の際、より効率の高い合成ルートを見出しており、類縁化合物エリスラビンにも展開可能な改良合成経路を確立した。</p> <p><u>サブテーマ3 タンデム金触媒カスケード型反応を用いる多置換ピロール、ピリジン合成</u>:本年度は、ラジニラムの全合成を行い、合成研究において見出したカスケード反応の一般性を行なった。本反応は、ピロールのみならず、キノリン合成にも適用できることがわかった。</p> <p><u>サブテーマ4 ワンポットベンザイン生成-環化-官能基化カスケードを用いる多置換複素環合成</u>:本年度は、確立した反応条件の基質一般性および導入可能な置換基に関して検討を行った。その結果、マグネシウムビスアミドが極めて優れた塩基であることがわかった。また、本手法により、インドリンに加えて、カルバゾールやピロロキノリン骨格も構築できた。本反応の有用性をヘプタフィリン、バツェリンCおよびイソバツェリンCを含む6種類の天然物の全合成により実証した。</p> <p><u>サブテーマ5 遷移金属触媒の動的制御に基づいたワンポット多成分連結反応の開発</u>:本年度は、シリンドリシンの合成研究を行なった。当初設定した不飽和ケトン中間体の合成が困難であったため、</p> |
|--|

合成経路を見直した。現在、この問題を解決する新たな合成経路の検討を行っている。

3. 研究発表等

| | |
|------------------|---|
| 雑誌論文 計11件 | (掲載済み一査読有り) 計9件 (1) Synthesis of Substituted Indoline and Carbazole by Benzyne-Mediated Cyclization-Functionalization T. Noji, H. Fujiwara, K. Okano, H. Tokuyama <i>Org. Lett.</i> , 15 , 1946-1949 (2013) (2) Construction of Dibenzazocine Skeleton by Regiocontrolled Ring-expansion Reaction of Cyclic Oxime with DIBALH: □Facile Synthesis of 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 3 Inhibitor H. Cho, Y. Iwama, K. Okano, H. Tokuyama <i>Synlett</i> , 813-816 (2013) (3) Divergent Total Synthesis of (-)-Aspidophytine and its Congeners via Fischer Indole Synthesis H. Satoh, H. Ueda, H. Tokuyama <i>Tetrahedron</i> , 69 , 89-95 (2013) (4) Synthetic Studies on Strictamine: Unexpected Oxidation of Tertiary Amine in Ru-Catalyzed Ring-Closing Olefin Metathesis Y. Komatsu, K. Yoshida, H. Ueda, H. Tokuyama <i>Tetrahedron Lett.</i> , 54 , 377-380 (2013) (5) Total Synthesis of (-)-Acetylaranotin H. Fujiwara, T. Kurogi, S. Okaya, K. Okano, H. Tokuyama <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> , 51 , 13062-13065 (2012) (6) Total Synthesis of Makaluvamine A/D, Damirone B, Batzelline C, Makaluvone, and Isobatzelline C □Featuring One-Pot Benzyne-Mediated Cyclization-Functionalization T. Oshiyama, T. Satoh, K. Okano, H. Tokuyama <i>Tetrahedron</i> , 68 , 9376-9383 (2012) (7) Ring-Expansion Reaction of Oximes with Aluminum Reductants H. Cho, Y. Iwama, N. Mitsunashi, K. Sugimoto, K. Okano, H. Tokuyama <i>Molecules</i> , 17 , 7348-7355 (2012) (8) Synthesis and biological evaluation of optically active Ki16425 T. Sato, K. Sugimoto, A. Inoue, S. Okudaira, J. Aoki, H. Tokuyama <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 22 , 4323-4326 (2012) (9) Total Synthesis of Batzelline C and Isobatzelline C T. Oshiyama, T. Satoh, K. Okano, H. Tokuyama <i>RSC Adv.</i> , 2 , 5147-5149 (2012) (掲載済み一査読無し) 計0件 (未掲載) 計2件 (10) Enantiocontrolled Total Synthesis of (-)-Mersicarpine Y. Iwama, K. Okano, K. Sugimoto, H. Tokuyama <i>Chem. Eur. J.</i> , accepted for publication (DOI: 10.1002/chem.201301040) (11) Protecting-Group-Free Total Synthesis of (-)-Rhazinilam and (-)-Rhazinicine |
|------------------|---|

様式19 別紙1

| | |
|----------------------|--|
| | <p>using Au-catalyzed Cascade Cyclization K. Sugimoto, K. Toyoshima, S. Nonaka, K. Kotaki, H. Ueda, H. Tokuyama <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i>, accepted for publication (DOI: 10.1002/anie.201303067)</p> |
| <p>会議発表 計41件</p> | <p>専門家向け 計40件</p> <p>(1) Total Synthesis of <i>N</i>-Heterocyclic Natural Products (招待講演) ○徳山英利 CAMPUS Asia, Seoul National University-Tohoku University Joint Symposium Seoul National University, Seoul, Korea, 2013年1月21日</p> <p>(2) Total Synthesis of <i>N</i>-Heterocyclic Natural Products (招待講演) ○徳山英利 1st International Symposium on the Natural Product Synthesis and Process Methods for Drug Manufacture Chongqing University, Chongqing, China, 2012年9月27日</p> <p>(3) 複素環の新規形成反応と多環性アルカロイド全合成への応用 (招待講演) ○徳山英利 有機合成化学協会関西支部主催 有機合成夏期セミナー 大阪科学技術センター, 大阪, 2012年8月31日</p> <p>(4) New Synthetic Strategies for Nitrogen Heterocycles and Application to Total Synthesis of Architecturally Complex Alkaloids (招待講演) ○徳山英利 Department of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun, China, 2012年7月5日</p> <p>(5) New Synthetic Strategies for Nitrogen Heterocycles and Application to Total Synthesis of Architecturally Complex Alkaloids (招待講演) ○徳山英利 Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Science, Changchun, China 2012年7月4日</p> <p>(6) 含窒素多環性アルカロイドの全合成 (招待講演) ○徳山英利 第23回仙台万有シンポジウム, 2012年6月2日</p> <p>(7) 含窒素多環性アルカロイドの全合成研究 (招待講演) ○徳山英利 徳島大学大学院薬科学研究部, 2012年4月27日</p> <p>(8) Rostratin B の合成研究(口頭) ○岡谷駿, 黒木太一, 藤原栄人, 岡野健太郎, 徳山英利 日本薬学会第133年会, 2013年3月28日(横浜), 28N-am01</p> <p>(9) HCV ポリメラーゼ阻害剤の合成研究(口頭) ○野呂堯広, 岡野健太郎, 徳山英利 日本薬学会第133年会, 2013年3月28日(横浜), 28N-am13</p> <p>(10) 多環性アルカロイド Isoschizogamine の合成研究(ポスター) ○高田晃宏, 植田浩史, 徳山英利 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日(横浜), 30pmA-463</p> <p>(11) SCH64874 の構造決定 (ポスター) ○山田香織, 藤原栄人, 岡野健太郎, 伊坂雅彦, 徳山英利 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日(横浜), 30pmA-470</p> <p>(12) Strictamine の合成研究(ポスター) ○小松巧征, 元木大介, 植田浩史, 徳山英利 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日(横浜), 30pmA-477</p> <p>(13) 金触媒を用いた新規キノリン合成法の開発(ポスター) □ ○山口南実, 植田浩史, 徳山英利 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日(横浜), 30pmA-734</p> <p>(14) ピロロインドール 3a 位における新規アリル化反応の開発(ポスター) □ ○佐藤壮一郎, 植田浩史, 徳山英利</p> |

様式19 別紙1

| | |
|--|---|
| | <p>(15) 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日(横浜), 30pmA-735 閉環メタセシス反応における第三級アミンの酸化(ポスター)□ 小松巧征, ○吉田慶, 植田浩史, 徳山英利</p> <p>(16) 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日(横浜), 30pmA-736 CC-1065の合成研究(口頭)□ ○岡野健太郎, 中沢佑起, 徳山英利 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日(横浜), 30M-am12</p> <p>(17) (+)-Gliocladin Cの全合成(口頭) ○平山梓, 佐藤壮一郎, 植田浩史, 徳山英利 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日(横浜), 30M-am13</p> <p>(18) Haouamine Bの全合成と構造訂正(口頭) ○百井雄一 第27回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー, 2012年12月1日(仙台), 3</p> <p>(19) (+)-Gliocladin CおよびT988類の合成研究(口頭) ○平山梓 第27回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー, 2012年12月1日(仙台), 13</p> <p>(20) 水素化ジイソブチルアルミニウムを用いたオキシムの還元的環拡大反応を鍵とする医薬候補化合物の合成(ポスター) 長秀連, ○岩間雄亮, 岡野健太郎, 杉本健士, 徳山英利 第30回メデイシナルケミストリーシンポジウム, 2012年11月28日(東京), 1P-51</p> <p>(21) Total Synthesis of Batzelline C and Isobatzelline C (Poster) <u>Takashi Oshiyama</u>, Takahito Satoh, Kentaro Okano, and Hidetoshi Tokuyama IKCOC-12, November 13, 2012 (Kyoto), PB-105</p> <p>(22) Synthesis and Biological Activity of Petrosin and Its Congeners (Poster) <u>Takahito Satoh</u>, Hiroki Toya, Kentaro Okano, Kiyosei Takasu, Masataka Ihara, Atsushi Takahashi, Haruo Tanaka, and Hidetoshi Tokuyama □IKCOC-12, November 13, 2012 (Kyoto), PA-141</p> <p>(23) Haouamine B提出構造の全合成と構造訂正に向けた合成研究(口頭)□ ○百井雄一, 奥山圭一郎, 戸谷博希, 杉本健士, 岡野健太郎, 徳山英利 第38回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012年11月5日(東京), 10-06</p> <p>(24) (+)-Gliocladin Cの全合成(口頭) ○平山梓, 佐藤壮一郎, 植田浩史, 徳山英利 第42回複素環化学討論会, 2012年10月11日(京都), 10-16</p> <p>(25) CC-1065の合成研究(口頭) ○岡野健太郎, 中沢佑起, 徳山英利 第51回日本薬学会東北支部大会, 2012年10月7日(青森), 1A-1</p> <p>(26) (+)-Gliocladin Cの全合成(口頭) 平山梓, ○佐藤壮一郎, 植田浩史, 徳山英利 第51回日本薬学会東北支部大会, 2012年10月7日(青森), 1A-2</p> <p>(27) SCH64874の構造決定に関する研究(口頭)□ ○山田香織, 藤原栄人, 岡野健太郎, 徳山英利 第51回日本薬学会東北支部大会, 2012年10月7日(青森), 1A-3</p> <p>(28) Petrosinの不斉全合成および抗HIV活性に関する構造活性相関研究(口頭)□ ○佐藤喬仁, 戸谷博希, 岡野健太郎, 高須清誠, 井原正隆, 高橋淳, 田中晴雄, 徳山英利□ 第51回日本薬学会東北支部大会, 2012年10月7日(青森), 1A-4</p> <p>(29) 不斉転写型ラジカル転位環化反応を利用した(-)-Perhydrohistrionicotoxinの全合成(口頭) ○我妻弘基, 大学明広, 岡野健太郎, 高須清誠, 徳山英利 第54回天然有機化合物討論会, 2012年9月19日(東京), 23</p> <p>(30) (+)-Gliocladin Cの全合成(ポスター)□ ○植田浩史, 平山梓, 佐藤壮一郎, 徳山英利□ 第29回有機合成化学セミナー, 2012年9月5日(静岡), P-84</p> <p>(31) Synthetic Studies on (-)-Histrionicotoxin (Oral) <u>Hiroki Azuma</u>, Akihiro Daigaku, Kentaro Okano, Kiyosei Takasu, Hidetoshi Tokuyama Tohoku University Campus Asia Summer School, August 21, 2012 (Sendai, Japan)</p> <p>(32) Stereoselective Synthesis of vic-Halohydrins via L-tert-Leucine-Catalyzed syn-Selective Aldol Reaction (Poster) <u>Atsushi Umehara</u>, Takuya Kanemitsu, Takashi Itoh, Hidetoshi Tokuyama</p> |
|--|---|

様式19 別紙1

| | |
|-------------------------------------|---|
| | <p>Tohoku University Campus Asia Summer School, August 21, 2012 (Sendai, Japan)</p> <p>(33) Synthetic Studies toward Haouamine B (Poster) <u>Yuichi Momoi</u>, Kei-ichiro Okuyama, Hiroki Toya, Kenji Sugimoto, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama□</p> <p>Tohoku University Campus Asia Summer School, August 21, 2012 (Sendai, Japan)</p> <p>(34) Synthetic Studies on (-)-Penitrem E (Poster) <u>Yu Yoshii</u>, Takanori Otsu, Norihiko Hosokawa, Kentaro Okano, Kiyosei Takasu, Hidetoshi Tokuyama</p> <p>Tohoku University Campus Asia Summer School, August 21, 2012 (Sendai, Japan)</p> <p>(35) Total Synthesis of Dictyodendrins (Oral) <u>Kentaro Okano</u>, Hideto Fujiwara, Toshiharu Noji, Tohru Fukuyama, and Hidetoshi Tokuyama ICOS19, July 5, 2012 (Melbourne, Australia), presentation number not allocated (July 5 PM)</p> <p>(36) Synthetic Studies on Echitamine (Poster) <u>Yoshiyuki Komatsu</u>, Hirofumi Ueda, and Hidetoshi Tokuyama ICOS19, July 3, 2012 (Melbourne, Australia), 101 (July 3 PM)</p> <p>(37) <i>S,S'</i>-ジエチルジチオカーボネートと有機亜鉛試薬を用いた新規チオールエステルおよびケトン合成法 (ポスター) 伊藤彰記, ○黒木太一, 岡野健太郎, 徳山英利 第47回天然物化学談話会□, 2012年7月4日(熊本), 89</p> <p>(38) 不斉転写型ラジカル転位環化反応を利用した(-)-Histriocotoxinの合成研究(口頭)□ ○我妻弘基, 大学明広, 岡野健太郎, 高須清誠, 徳山英利 第101回有機合成シンポジウム, 2012年6月7日(東京), 2-3</p> <p>(39) 不斉転写型ラジカル転位環化反応を利用した(-)-Histriocotoxinの合成研究(ポスター)□ ○我妻弘基, 大学明広, 高須清誠, 岡野健太郎, 徳山英利 第23回万有仙台シンポジウム, 2012年6月2日(仙台), P-16</p> <p>(40) 還元的環拡大反応を鍵とする(-)-Mersicarpineの全合成(口頭)□ ○岩間雄亮, 岡野健太郎, 杉本健士, 徳山英利 第10回次世代シンポジウム, 2012年5月12日(大阪), 2-11</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>(41) くすりをつくる□ ○徳山英利 福島県立磐城高校, 2012年10月16日</p> |
| <p>図書</p> <p>計0件</p> | |
| <p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計1件</p> | <p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計1件 「ピロリジン化合物及びその製造方法」 「発明者」徳山英利、岡野健太郎、「権利者」東北大学、特願 2012-202884, 2012年9月14日、国内</p> |
| <p>Webページ (URL)</p> | <p>http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/index.html</p> |
| <p>国民との科学・技術対話の実施状況</p> | <p>本学オープンキャンパスにおいて、本研究課題に関する現状の課題や最新の研究成果を研究室見学として提供した(2012年7月30-31日)。参加者は約150名であった。また、研究室の見学の後、フリーディスカッションを行い(55名参加)、本課題に関して、国民との対話を深めた。さらに、福島県立磐城高校にて、高校生1,2年生40名を対象とした出前授業を行った(一般向け講演、2012年10月16日)。</p> |
| <p>新聞・一般雑誌等掲載</p> <p>計1件</p> | <p>Harima quarterly(ハリマ化成株式会社 企業誌) 2012年春版 111巻 p.4-7</p> |

様式19 別紙1

| | |
|-----|------|
| その他 | 該当なし |
|-----|------|

4. その他特記事項

特にありません。

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

| | ①交付決定額 | ②既受領額 (前年度迄の 累計) | ③当該年度受 領額 | ④(=①-②- ③)未受領額 | 既返還額(前 年度迄の累 計) |
|------|-------------|------------------------|--------------|-------------------|-----------------------|
| 直接経費 | 113,000,000 | 68,000,000 | 22,300,000 | 22,700,000 | 0 |
| 間接経費 | 33,900,000 | 20,400,000 | 6,690,000 | 6,810,000 | 0 |
| 合計 | 146,900,000 | 88,400,000 | 28,990,000 | 29,510,000 | 0 |

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

| | ①前年度未執 行額 | ②当該年度受 領額 | ③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く) | ④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入 | ⑤当該年度執 行額 | ⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額 | 当該年度返還 額 |
|------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|-------------|
| 直接経費 | 26,813,642 | 22,300,000 | 0 | 49,113,642 | 42,630,249 | 6,483,393 | 0 |
| 間接経費 | 1,938,470 | 6,690,000 | 0 | 8,628,470 | 8,628,470 | 0 | 0 |
| 合計 | 28,752,112 | 28,990,000 | 0 | 57,742,112 | 51,258,719 | 6,483,393 | 0 |

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

| | 金額 | 備考 |
|---------|------------|---------------------|
| 物品費 | 38,658,209 | 実験台フード、実験試薬、アルゴンガス等 |
| 旅費 | 1,567,042 | 研究成果発表旅費、打ち合わせ旅費等 |
| 謝金・人件費等 | 933,961 | 事務補佐員人件費等 |
| その他 | 1,471,037 | 英文校正、学会参加登録費、機器修理等 |
| 直接経費計 | 42,630,249 | |
| 間接経費計 | 8,628,470 | |
| 合計 | 51,258,719 | |

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

| 物品名 | 仕様・型・性能 等 | 数量 | 単価 (単位:円) | 金額 (単位:円) | 納入 年月日 | 設置研究機関 名 |
|-----------------|---------------|----|--------------|--------------|------------|-------------|
| 卓上フード付中央 実験台 | 三進金属社製 | 1 | 27,006,000 | 27,006,000 | 2012/7/2 | 東北大学 |
| 圧力測定-温度セン サー | IntelliVent社製 | 1 | 577,500 | 577,500 | 2012/12/27 | 東北大学 |
| マイクロ波合成装置 | CEM Japan社製 | 1 | 2,047,500 | 2,047,500 | 2013/2/1 | 東北大学 |