

**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25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

極性転換を利用したインドール3位における第四級炭素中心の構築

昨年度、確立したグリオクラジンCの全合成を基盤とし、がん細胞に対して強力な細胞毒性を有するルテオアルブシンAをリード化合物とした構造活性相関研究を行う。

抗結核薬の創出を目的としたアラノチン誘導体の合成研究

昨年度全合成を達成した、多様な生理活性を有するジチオジケトピペラジン構造を有するアラノチン誘導体の合成に取り組み、医薬として有用なリード化合物を見出す。

その他にも、5つのサブテーマについて研究を進める。具体的には、確立したワンポット多置換ピロール合成法を用い、高脂血症治療薬アトルバスタチンのモジュラー合成を確立するとともにさらなる潜在的な生物活性を探索する。ベンザインを用いる多置換複素環合成法を用いて、RNAポリメラーゼ NS5B を強力に阻害するピラノインドール類の構造活性相関研究を行う。また、前立腺がん治療薬の候補化合物及びその誘導体を合成し、構造活性相関に取り組む。

2. 研究の実施状況

極性転換を利用したインドール3位における第四級炭素中心の構築

ルテオアルブシンAの類縁体で、より酸化度の高い構造を有するT988類の全合成を達成した。さらに、インドール3位に様々な複素環、プレニル基等の置換基の導入反応の開発と中間体の合成を行い、新規抗癌剤の創製のための、網羅的誘導体合成による構造活性相関研究の基盤を確立した。また、T988類と類似のピロロインドールアルカロイドであるロイコノキシン、ロイコノジンB、メロジニンEの主骨格を、独自に確立した酸化的環化反応により構築して網羅的な全合成に成功し、国際的に広く注目を集めた。

Ki16425の量的不斉合成法の確立によるリゾホスファチジン酸(LPA)の生物学的役割解明

独自に開発した合成経路により、脂質メディエーター、リゾホスファチジン酸(LPA)のアンタゴニスト、Ki16425の光学活性体を初めて大量合成した。その結果、LPAと脂質代謝産物S1P(スフィンゴシン-1-リン酸)が関与する自己免疫疾患の機構に関する重要な知見を得た。

抗結核薬の創出を目的としたアラノチン誘導体の合成研究

確立した独自の合成法を利用して、ジヒドロオキセピンと縮環したジチオジケトピペラジン構造を有するアラノチン誘導体をはじめ、天然物から誘導不可能な多くの誘導体を合成した。また、RNAポリメラーゼ NS5B を強力に阻害するピラノインドール類については、幅広い構造活性相関の技術的基盤となる、合成終盤のクロスカップリング反応により誘導体化が可能な合成経路を確立し、誘導体の合成を行った。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計11件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計10件</p> <p>(1) Total Syntheses of Leuconoxine, Leuconodine B, and Melodinine E by Oxidative Cyclic Amino Formation and Diastereoselective Ring-Closing Metathesis A. Umehara, H. Ueda, H. Tokuyama <i>Org. Lett.</i>, 16, 2526-2529 (2014)</p> <p>(2) Synthesis of a Human Urate Transporter-1 Inhibitor, an Arginine Vasopressin Antagonist, and a 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 3 Inhibitor, Using Ring-Expansion of Cyclic Ketoximes with DIBALH H. Cho, Y. Iwama, K. Okano, H. Tokuyama <i>Chem. Pharm. Bull.</i>, 62, 354-363 (2014)</p> <p>(3) Overexpression of Autotaxin, a Lysophosphatidic Acid-producing Enzyme, Enhances Cardiac Bifida Induced by Hypo-sphingosine-1-phosphate Signaling in Zebrafish Embryo K. Nakanaga, K. Hama, K. Kano, T. Sato, H. Yukiura, A. Inoue, D. Saigusa, H. Tokuyama, Y. Tomioka, H. Nishina, A. Kawahara, J. Aoki <i>J. Biochem.</i>, 155, 235-241 (2014)</p> <p>(4) Formation of Xanthone Oxime and Related Compounds Using a Combination of <i>tert</i>-Butyl Nitrite and Potassium Hexamethyldisilazide Y. Iwama, T. Noro, K. Okano, H. Cho, H. Tokuyama <i>Heterocycles</i>, 88, 1433-1444 (2014)</p> <p>(5) Synthetic Studies on Isoschizogamine: Construction of [3.3.1] Bicyclic Amino Core by Using Oxidative Skeletal Rearrangement H. Ueda, A. Takada, H. Tokuyama <i>Tetrahedron Lett.</i>, 54, 7115-7118 (2013)</p> <p>(6) Total Synthesis of PDE-I and -II by Copper-Mediated Double Aryl Amination K. Okano, N. Mitsuhashi, H. Tokuyama <i>Tetrahedron</i>, 69, 10946-10954 (2013)</p> <p>(7) Formal Synthesis of Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor T. Noro, K. Okano, H. Tokuyama <i>Synlett</i>, 2143-2147 (2013)</p> <p>(8) Total Syntheses of Mersicarpine Y. Iwama, K. Okano, H. Tokuyama <i>J. Synth. Org. Chem., Jpn.</i>, 71, 926-934 (2013)</p> <p>(9) Enantiocontrolled Total Synthesis of (-)-Mersicarpine Y. Iwama, K. Okano, K. Sugimoto, H. Tokuyama <i>Chem. Eur. J.</i>, 19, 9325-9334 (2013)</p> <p>(10) Protecting-Group-Free Total Synthesis of (-)-Rhazinilam and (-)-Rhazinicine using Au-catalyzed Cascade Cyclization K. Sugimoto, K. Toyoshima, S. Nonaka, K. Kotaki, H. Ueda, H. Tokuyama <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i>, 52, 7168-7171 (2013)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計1件</p> <p>(11) 不安定な七員環をいかに作るか? -アセチルアラノチンの全合成 H. Tokuyama, K. Okano <i>Kagaku (Kyoto)</i>, 69, 68-69 (2014)</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
-------------------------	---

様式19 別紙1

会議発表	専門家向け 計44件
計45件	<p>(1) 含窒素環状構造構築法の開発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 2013 大つくば物理化学セミナー 城西大学セミナーハウス (千葉), 2013 年 11 月 16 日</p> <p>(2) 医薬品・電子材料で注目されるヘテロ環の化学 (招待講演) ○徳山英利 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 化学会館、東京、2013 年 10 月 10 日</p> <p>(3) Total Synthesis of (-)-Acetylaranotin (招待講演) ○Hidetoshi Tokuyama 13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and Other Bioactive Compounds Fuji View Hotel, Yamanashi, Japan、2013 年 9 月 25 日</p> <p>(4) 新規合成ストラテジーを基盤とした多環性アルカロイドの全合成研究 (招待講演) ○徳山英利 高知大学 (高知) 2013 年 9 月 4 日</p> <p>(5) 新規合成ストラテジーを基盤とした多環性アルカロイドの全合成研究 (招待講演) ○徳山英利 関西学院大学、兵庫、2013 年 8 月 28 日</p> <p>(6) Development of Synthetic Methodology and Application to Total Synthesis of N-Heterocyclic Natural Products (招待講演) ○Hidetoshi Tokuyama Eisai Inc., Andover, MA, USA、2013 年 8 月 2 日</p> <p>(7) Development of Synthetic Methodology and Application to Total Synthesis of N-Heterocyclic Natural Products (招待講演) ○Hidetoshi Tokuyama Department of Chemistry, Michigan State University, East Lansing, USA、2013 年 7 月 27 日</p> <p>(8) Grubbs 触媒を用いたアミンの空気酸化反応の開発 (口頭) ○河内大知, 吉田慶, 小松巧征, 植田浩史, 徳山英利 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27-30 日 (熊本), 28T-am06S</p> <p>(9) 酸素を用いるアルキルアミン α 位での酸化的カップリング反応 (口頭) □ ○吉田慶, 植田浩史, 徳山英利□ 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27-30 日 (熊本), 28T-am07S</p> <p>(10) Leuconoxine 及び類縁天然物の全合成 (口頭) ○梅原厚志, 植田浩史, 徳山英利□ 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27-30 日 (熊本), 28T-pm18S</p> <p>(11) (-)-Echitamine の合成研究 (ポスター) ○元木大介, 小松巧征, 植田浩史, 徳山英利□ 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27-30 日 (熊本), 29pmM-025S</p> <p>(12) (-)-Isoshizogamine の合成研究 (ポスター) □ 高田晃宏, 藤原広陽, 杉本健士, ○植田浩史, 徳山英利□ 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27-30 日 (熊本), 29pmM-027</p> <p>(13) ビニログス Rubottom 酸化を用いる γ-ヒドロキシエノン合成法の開発 (ポスター) □ 藤原栄人, ○中村崇則, 岡野健太郎, 徳山英利□ 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27-30 日 (熊本), 29pmM-092S</p> <p>(14) アクリドンオキシムの新規合成法の開発 (ポスター) □ ○野呂堯広, 岩間雄亮, 長秀連, 岡野健太郎, 徳山英利□ 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27-30 日 (熊本), 29pmM-095S</p> <p>(15) 金触媒を用いた新規多置換ピロール合成法の開発 (口頭) □ 山口南実, ○龜谷紘, 杉本健士, 植田浩史, 徳山英利□ 第 104 回有機合成シンポジウム, 2013 年 11 月 6-7 日 (東京), O-23</p> <p>(16) (-)-Isoschizogamine の合成研究 (口頭) □ ○高田晃宏, 藤原広陽, 杉本健士, 植田浩史, 徳山英利□ 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013 年 11 月 5-6 日 (福岡), 20-09</p> <p>(17) (+)-Gliocladin C の全合成および類縁化合物の合成研究 (ポスター) □ 平山梓, 佐藤壮一郎, ○植田浩史, 徳山英利□</p>

	<p>第39回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013年11月5-6日(福岡), 2P-09</p> <p>(18) Protecting-Group-Free Total Synthesis of (–)-Rhazinilam and (–)-Rhazinicine using Au-Catalyzed Cascade Cyclization (Poster)□ Kenji Sugimoto, Kazuki Toyoshima, Shiori Nonaka, Kenta Kotaki, <u>Hirofumi Ueda</u>, Hidetoshi Tokuyama□ 14th Tetrahedron Symposium Asia Edition 2013, October 21-24, 2013 (Seoul, Korea), P-0086</p> <p>(19) Synthetic Studies of Lycopodine and Stenine using Intramolecular Mannich Reaction (Poster)□ <u>Takanao Satoh</u>, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama□ 14th Tetrahedron Symposium Asia Edition 2013, October 21-24, 2013 (Seoul, Korea), P-0088</p> <p>(20) (–)-Indolactam V の全合成 (口頭) □ ○野地寿治, 岡野健太郎, 徳山英利□ 第52回日本薬学会東北支部大会, 2013年10月20日(仙台), B-16</p> <p>(21) (–)-Histronicotoxin の合成研究 (口頭) □ ○佐藤学, 我妻弘基, 大学明広, 岡野健太郎, 徳山英利□ 第52回日本薬学会東北支部大会, 2013年10月20日(仙台), B-17</p> <p>(22) Echitamine の合成研究 (口頭) □ 小松巧征, ○元木大介, 植田浩史, 徳山英利□ 第52回日本薬学会東北支部大会, 2013年10月20日(仙台), B-18</p> <p>(23) アクリドンオキシムの新規合成法の開発 (口頭) □ ○野呂堯広, 岩間雄亮, 長秀連, 岡野健太郎, 徳山英利□ 第52回日本薬学会東北支部大会, 2013年10月20日(仙台), B-19</p> <p>(24) 9,10-エポキシアントラセンの開裂を経るアントラセンの迅速合成法の開発 (口頭) □ 中沢佑起, ○中村崇則, 岡野健太郎, 徳山英利□ 第52回日本薬学会東北支部大会, 2013年10月20日(仙台), B-20</p> <p>(25) Grubbs 触媒を用いた脱水素化反応の開発 (口頭) □ ○河内大知, 吉田慶, 小松巧征, 植田浩史, 徳山英利□ 第52回日本薬学会東北支部大会, 2013年10月20日(仙台), B-21</p> <p>(26) (–)-Indolactam V の全合成 (口頭) □ ○野地寿治, 岡野健太郎, 徳山英利□ 第43回複素環化学討論会, 2013年10月17-19日(岐阜), 2O-20</p> <p>(27) Synthetic Studies of Lycopodine and Stenine using Intramolecular Mannich Reaction (Poster)□ <u>Takanao Satoh</u>, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama□ International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, September 28-30, 2013 (Sendai, Japan), 2P074</p> <p>(28) Synthetic Studies on (–)-Isoschizogamine (Poster)□ <u>Akihiro Takada</u>, Hiroaki Fujiwara, Kenji Sugimoto, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama□ International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, September 28-30, 2013 (Sendai, Japan), 2P075</p> <p>(29) Aerobic Oxidation of Amines with Grubbs Catalysts (Poster)□ <u>Kei Yoshida</u>, Yoshiyuki Komatsu, Daichi Kawauchi, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama□ International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, □ September 28-30, 2013 (Sendai, Japan), 2P076</p> <p>(30) Synthetic Studies on Rostratin B (Poster)□ <u>Shun Okaya</u>, Taichi Kurogi, Hideto Fujiwara, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama□ International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, □ September 28-30, 2013 (Sendai, Japan), 2P077</p> <p>(31) Synthetic Studies on Pyranoindoles having Inhibitory Activity for HCV NS5B Polymerase (Poster)□ <u>Takahiro Noro</u>, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama□ International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, □ September 28-30, 2013 (Sendai, Japan), 2P078</p> <p>(32) Synthesis of Multi-Substituted Pyrrole utilizing Au-Catalyzed Cascade Reaction (Poster)□ Minami Yamaguchi, <u>Hiroshi Kameya</u>, Kenji Sugimoto, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama□ International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, □ September 28-30, 2013 (Sendai, Japan), 2P079</p> <p>(33) Acetylaranotin の全合成と類縁化合物の構造決定 (口頭) □ ○藤原栄人, 黒木太一, 岡谷駿, 山田香織, Malipan Sappan, 伊坂雅彦, 岡野健太郎, 徳山英利□ □ 第55回天然有機化合物討論会, 2013年9月18日-20日(京都), 23</p>
--	---

様式19 別紙1

	<p>(34) Total Synthesis of (-)-Acetylaranotin (Oral)□ Hidetoshi Tokuyama□ The 15th Asian Chemical Congress□August 19-23, 2013, Sentosa, Singapore</p> <p>(35) Total Synthesis of N-Heterocyclic Natural Products (Poster)□ Hidetoshi Tokuyama□ The 62nd Gordon Research Conference on Natural Products□July 28-August 2, 2013, Andover, NH, USA</p> <p>(36) Protecting-Group-Free Total Synthesis of (-)-Rhazinilam and (-)-Rhazinicine using Gold-Catalyzed Cascade Cyclization (Poster)□ Kenji Sugimoto, Kazuki Toyoshima, Shiori Nonaka, Kenta Kotaki, <u>Hirofumi Ueda</u>, Hidetoshi Tokuyama□ The First Asian Conference for "MONODUKURI" Strategy by Synthetic Organic Chemistry (ACMS), July 17-19, 2013 (Okinawa, Japan), P-15</p> <p>(37) (-)-Acetylaranotin の全合成 (ポスター) □ ○黒木太一, 藤原栄人, 岡谷駿, 岡野健太郎, 徳山英利□ 第 24 回万有仙台シンポジウム, 2013 年 6 月 29 日 (仙台), P-7</p> <p>(38) (+)-Gliocladin C および T988 類の合成研究 (口頭) □ 平山梓, ○佐藤壮一郎, 植田浩史, 徳山英利□ 第 103 回有機合成シンポジウム, 2013 年 6 月 5-6 日 (東京), 1-12</p> <p>(39) (-)-Acetylaranotin の全合成 (口頭) □ ○黒木太一, 藤原栄人, 岡谷駿, 岡野健太郎, 徳山英利□ 第 11 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2013 年 5 月 24-25 日 (東京), 2-08</p> <p>(40) Benzyne-mediated Synthesis of Benzo-fused Nitrogen Heterocycles and Application to Total Synthesis of Alkaloids (Poster)□ Hidetoshi Tokuyama□ 23th, French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry □May 12-15, 2013, Nagasaki, Japan</p> <p>(41) Glycerophosphocholine 分解酵素 NPP6 の肝臓における生理的機能の解明□ ○滝田浩之, 可野邦行, 植田浩史, 徳山英利, 青木淳賢□ 日本生化学会東北支部第 7 9 回例会, 2013 年 5 月 11 日 (仙台)</p> <p>(42) Total Synthesis and Structural Revision of (-)-Haouamine B (Poster)□ <u>Yuichi Momoi</u>, Kei-ichiro Okuyama, Hiroki Toya, Kenji Sugimoto, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama□ 4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis, April 19-20, 2013 (Sendai, Japan), PS10</p> <p>(43) Total Synthesis of (+)-Gliocladin C and Formal Total Synthesis of (+)-T988 B by Divergent Strategy (Poster)□ Azusa Hirayama, <u>Soichiro Sato</u>, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama□ 4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis, April 19-20, 2013 (Sendai, Japan), PS21</p> <p>(44) Total Synthesis of (-)-Acetylaranotin (Poster)□ <u>Taichi Kurogi</u>, Hideto Fujiwara, Shun Okaya, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama□ 4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis, April 19-20, 2013 (Sendai, Japan), PS22</p> <p>一般向け 計1件 (1) 『くすりをつくる』 徳山英利 東北大学・筑波大学・新潟大学合同進学説明会 in 札幌, 2013 年 6 月 16 日 (札幌)</p>
<p>図書 計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	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
国民との科学・技術対話の実施状況	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。参加者は436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(約90名参加)、本課題に関して、国民との対話を深めた。さらに、東北大学・筑波大学・新潟大学合同進学説明会 in 札幌において、高校生48名を対象とし本課題に関する講義を行った(一般向け講演、2013年6月16日、さっぽろ芸術文化の館)。
新聞・一般雑誌等掲載 計1件	読売新聞、2014年3月10日朝刊、17頁、「医療ルネサンス、No. 5773、企業の薬剤師強み生かす」
その他	該当なし

4. その他特記事項

特に該当なし

実施状況報告書(平成25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せん

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	90,300,000	22,700,000	0	0
間接経費	33,900,000	27,090,000	6,810,000	0	0
合計	146,900,000	117,390,000	29,510,000	0	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	6,483,393	22,700,000	0	29,183,393	29,183,393	0	0
間接経費	0	6,810,000	0	6,810,000	6,810,000	0	0
合計	6,483,393	29,510,000	0	35,993,393	35,993,393	0	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	23,140,451	液体クロマトグラフ、実験試薬、アルゴンガス等
旅費	2,517,910	研究成果発表旅費等
謝金・人件費等	1,124,897	研究成果発表旅費等
その他	2,400,135	英文校正、学会参加費等
直接経費計	29,183,393	
間接経費計	6,810,000	
合計	35,993,393	

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
液体クロマトグラ フ	島津製作所社 製	1	1,999,935	1,999,935	2013/11/11	東北大学
				0		
				0		