

**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23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

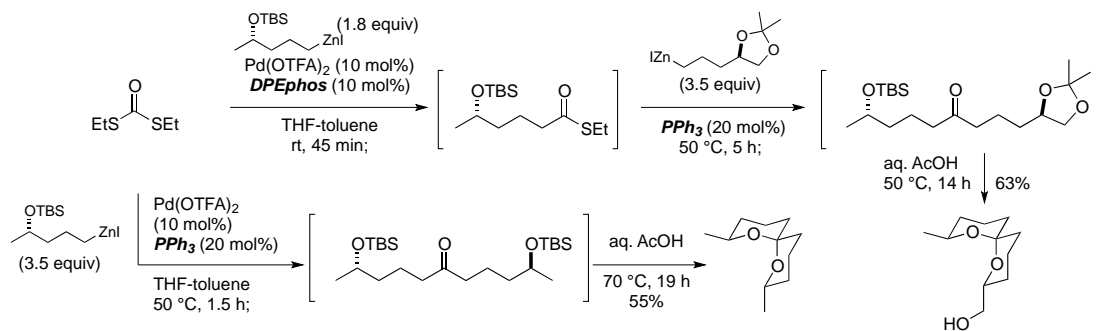
「不斉転写ラジカル転位環化カスケードを用いるアザスピロ環構築」
アザスピロ環の構築はスピロ中心の立体制御が鍵であり、従来はあらかじめ不斉中心を構築する方法が主流であった。最近が見出した sp^3 ラジカル種の素早い立体反転に基づく不斉転写型ラジカル転位環化反応では、不斉合成が不要のため基質合成の大幅な短工程化が可能である。本反応により、代表的なアザスピロ天然物 (-)-ヒストリオニコトキシンの最短工程での全合成を達成する。

「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」
ジチオカーボネートからの非対称ケトンの合成法について、予備的検討をもとに、方法論としての一般性を確立する。すなわち、現在までに見出している、配位子によるチオールエステルおよびケトンの選択的合成について、実用可能なレベルまで反応条件を最適化する。確立した条件を用いて昆虫フェロモン類およびシロドリシン C の短工程合成へ展開する。

2. 研究の実施状況

「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」については、最近我々が見出した sp^3 ラジカル種の素早い立体反転に基づく不斉転写型ラジカル転位環化反応により、(-)-HTX のアザスピロ骨格の立体選択的構築に成功した。すでに、類縁化合物 p-HTX の合成を達成しており、現在、本方法を用いたヒストリオニコトキシンの合成を目指して検討を行っている。

「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」については、適切な配位子として、DPEPhos および PPh_3 を用いることで、チオールエステルおよびケトンの選択的合成に成功した。また、ワンポット反応に関しても実用可能なレベルまで反応条件を最適化し、昆虫フェロモン類の全合成を達成した。現在、非対称ケトンのワンポット合成、酸による脱保護-Mannich-Aza Michael カスケード反応を鍵とするシロドリシン C の短工程合成を検討している。



配位子の制御により、類似した昆虫フェロモンの作り分けに成功

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計7件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計7件</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Concise Total Synthesis of (-)-Mersicarpine Y. Iwama, K. Okano, K. Sugimoto, H. Tokuyama <i>Org. Lett.</i>, 14, 2320-2322 (2012) (2) Synthetic Studies on Paspaline: Lewis Acid-Mediated Sequential Construction of A-E Ring Skeleton K. Okano, Y. Yoshii, H. Tokuyama <i>Heterocycles</i>, 84, 1325-1334 (2012) (3) Synthesis of Acylsilanes by Palladium-catalyzed Cross-coupling Reaction of Thiol Esters and Silylzinc Chlorides H. Azuma, K. Okano, H. Tokuyama <i>Chem. Lett.</i>, 40, 959-961 (2011) (4) Total Synthesis of Tryprostatins A and B T. Yamakawa, E. Ideue, Y. Iwaki, A. Sato, H. Tokuyama, J. Shimokawa, T. Fukuyama □ <i>Tetrahedron</i>, 67, 6547-6560 (2011) (5) An Intramolecular Amination of Aryl Halides with a Combination of Copper(I) Iodide and Cesium Acetate: □ Preparation of 5,6-Dimethoxyindole-1,2-dicarboxylic Acid 1-Benzyl Ester 2-Methyl Ester T. Noji, K. Okano, T. Fukuyama, H. Tokuyama <i>Org. Synth.</i>, 88, 388-397 (2011) (6) Total Synthesis of (-)-Conophylline and (-)-Conophyllidine Y. Han-ya, H. Tokuyama, T. Fukuyama <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i>, 50, 4884-4887 (2011) (7) Preparation of Horner-Wadsworth-Emmons Reagent: Methyl 2-Benzyl oxy carbonylamino-2-(dimethoxyphosphinyl)acetate H. Azuma, K. Okano, T. Fukuyama, H. Tokuyama <i>Org. Synth.</i>, 88, 152-161 (2011) <p>(掲載済み一査読無し) 計0件</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計43件</p>	<p>専門家向け 計43件</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) ラジカル転位環化反応を利用した(-)-Histrionicotxin 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 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 29E08-pm08S (2) (-)-Lycopodine の合成研究(ポスター) ○佐藤敬直, 植田浩史, 徳山英利 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 30P1-pm014 (3) Batzelline C および Isobatzelline C の全合成(ポスター) 押山孝, 佐藤喬仁, 岡野健太郎, ○徳山英利 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 30P1-pm020 (4) 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(ポスター) ○佐藤喬仁, 戸谷博希, 岡野健太郎, 高須清誠, 高橋淳, 田中晴雄, 徳山英利 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 30P1-pm022 (5) 金触媒を用いた新規多置換ピロール合成法の開発と応用(ポスター) 山口南実, ○植田浩史, 杉本健士, 徳山英利 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 30P1-pm113 (6) マグネシウムアミドを用いるベンザインの発生活と多置換含窒素複素環合成への展開(口頭) ○野地寿治, 中沢佑起, 藤原栄人, 岡野健太郎, 徳山英利 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 30E02-am03 (7) Penitrem E の合成研究(口頭) ○吉井優, 大津隆則, 岡野健太郎, 高須清誠, 細川法彦, 徳山英利 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 30E10-am09S (8) Haouamine B の合成研究(口頭) ○百井雄一, 奥山圭一郎, 杉本健士, 岡野健太郎, 徳山英利 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 31E02-pm05S

	<p>(9) (-)-Mersicarpine の全合成(口頭) ○岡野健太郎, 岩間雄亮, 杉本健士, 徳山英利 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 31E08-pm08</p> <p>(10) Echitamine の合成研究(口頭) ○小松巧征, 植田浩史, 徳山英利 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日(札幌), 31E08-pm09S</p> <p>(11) Development of Synthetic Methodology for Nitrogen Heterocycles via Benzyne using Magnesium Bisamide (Poster) <u>Toshiharu Noji</u>, Hideto Fujiwara, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama The 4th HOPE Meeting, March 6 - 11, 2012 (Tsukuba, Japan)</p> <p>(12) Dictyodendrin A-E の全合成(口頭) ○藤原栄人 第26回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー, 2011年12月3日(仙台), 6</p> <p>(13) Total Synthesis of Dictyodendrin A-E (Poster) <u>Toshiharu Noji</u>, Hideto Fujiwara, Kentaro Okano, Tohru Fukuyama, and Hidetoshi Tokuyama AIMECS11, November 29 - December 2, 2011 (Tokyo, Japan), 1P-050</p> <p>(14) Total Syntheses of (+)-Haplophytine and the Related Compounds (Poster) <u>Hitoshi Satoh</u>, Hirofumi Ueda, Koji Matsumoto, Kenji Sugimoto, Tohru Fukuyama, and Hidetoshi Tokuyama AIMECS11, November 29 - December 2, 2011 (Tokyo, Japan), 1P-060</p> <p>(15) マグネシウムアミドを用いるベンザインの発生法の開発と多置換複素環合成への展開(ポスター) ○野地寿治, 中沢佑起, 百井雄一, 藤原栄人, 岡野健太郎, 徳山英利 グローバル COE プログラム シンポジウム 2011, 2011年11月19-20日(仙台)</p> <p>(16) ラジカル転位環化反応を利用した(-)-Histriocotxin の合成研究(ポスター) ○我妻弘基, 大学明広, 岡野健太郎, 高須清誠, 徳山英利 グローバル COE プログラム シンポジウム 2011, 2011年11月19-20日(仙台)</p> <p>(17) S,S'-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37回反応と合成の進歩シンポジウム, 2011年11月7-8日(徳島), 2P-67</p> <p>(18) マグネシウムビスアミドを用いる新規ベンザイン発生法(口頭) ○中沢佑起, 岡野健太郎, 徳山英利 第50回日本薬学会東北支部大会, 2011年10月30日(仙台), 2A-6</p> <p>(19) S,S'-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(口頭) ○黒木太一, 伊藤彰記, 岡野健太郎, 徳山英利 第50回日本薬学会東北支部大会, 2011年10月30日(仙台), 2A-7</p> <p>(20) Discorhabdin 類の合成研究(口頭) ○押山孝, 岡野健太郎, 徳山英利 第50回日本薬学会東北支部大会, 2011年10月30日(仙台), 2A-15</p> <p>(21) (-)-Paspaline の合成研究(口頭) ○吉井優, 岡野健太郎, 徳山英利 第50回日本薬学会東北支部大会, 2011年10月30日(仙台), 2A-16</p> <p>(22) 金触媒を用いた新規多置換ピロール合成法の開発と応用(口頭) ○山口南実, 植田浩史, 杉本健士, 徳山英利 第50回日本薬学会東北支部大会, 2011年10月30日(仙台), 2B-4</p> <p>(23) Dictyodendrin A-E の全合成(口頭) ○岡野健太郎, 藤原栄人, 野地寿治, 福山透, 徳山英利 第53回天然有機化合物討論会, 2011年9月27日-29日(大阪), 43</p> <p>(24) (-)-Haplophytine の全合成(口頭) ○植田浩史, 佐藤均, 松本幸爾, 杉本健士, 福山透, 徳山英利 平成23年度化学系学協会東北大会, 2011年9月17-18日(仙台), 18D1</p> <p>(25) S,S'-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) ○黒木太一, 伊藤彰記, 岡野健太郎, 徳山英利 平成23年度化学系学協会東北大会, 2011年9月17-18日(仙台), 2P051</p> <p>(26) マグネシウムビスアミドを用いる新規ベンザイン発生法(ポスター) ○中沢佑起, 岡野健太郎, 徳山英利 平成23年度化学系学協会東北大会, 2011年9月17-18日(仙台), 2P052</p> <p>(27) (-)-Paspaline の合成研究(ポスター) ○吉井優, 岡野健太郎, 徳山英利 平成23年度化学系学協会東北大会, 2011年9月17-18日(仙台), 2P053</p> <p>(28) 金触媒を用いた新規多置換ピロール合成法の開発(ポスター) ○山口南実, 植田浩史, 杉本健士, 徳山英利 平成23年度化学系学協会東北大会, 2011年9月17-18日(仙台), 2P054</p> <p>(29) 金触媒を用いた新規 Quinolizidine 骨格構築法の開発(ポスター) ○野中汐里, 植田浩史, 杉本健士, 徳山英利 平成23年度化学系学協会東北大会, 2011年9月17-18日(仙台), 2P055</p>
--	--

様式19 別紙1

	<p>(30) リゾホスホリパーゼ活性を有する NPP6 の新規阻害剤の開発 (ポスター) ○平山梓, 佐藤敬直, 杉本健士, 奥平真一, 青木淳賢, 徳山英利 平成 23 年度化学系学協会東北大会, 2011 年 9 月 17-18 日 (仙台), 2P056</p> <p>(31) マグネシウムビスアミドを用いる新規ベンザイン発生法 (ポスター) ○中沢佑起, 岡野健太郎, 徳山英利 第 28 回有機合成セミナー, 2011 年 8 月 31 日-9 月 2 日 (天童), P-35</p> <p>(32) リゾホスホリパーゼ活性を有する NPP6 の新規阻害剤の開発 (ポスター) 佐藤敬直, ○平山梓, 杉本健士, 奥平真一, 青木淳賢, 徳山英利 第 28 回有機合成セミナー, 2011 年 8 月 31 日-9 月 2 日 (天童), P-36</p> <p>(33) S,S'-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) ○黒木太一, 伊藤彰記, 岡野健太郎, 徳山英利 第 28 回有機合成セミナー, 2011 年 8 月 31 日-9 月 2 日 (天童), P-37</p> <p>(34) 金触媒を用いた新規多置換ピロール合成法の開発 (ポスター) ○山口南実, 植田浩史, 杉本健士, 徳山英利 第 28 回有機合成セミナー, 2011 年 8 月 31 日-9 月 2 日 (天童), P-38</p> <p>(35) Reductive Rearrangement of Ketoximes with DIBALH and its Synthetic Applications (Oral) <u>Yusuke Iwama</u>, Kentaro Okano, Kenji Sugimoto, Nakako Mitsuhashi, Seiji Mori, Hidetsura Cho, and Hidetoshi Tokuyama Tohoku University Global COE Program Summer School August 18-19, 2011 (Sendai, Japan), O-25</p> <p>(36) Synthetic Studies on Echitamine (Poster) <u>Yoshiyuki Komatsu</u>, Hirofumi Ueda, and Hidetoshi Tokuyama Tohoku University Global COE Program Summer School August 18-19, 2011 (Sendai, Japan), P-1</p> <p>(37) Synthetic Studies on Lycopodine (Poster) <u>Takanao Satoh</u>, Hirofumi Ueda, and Hidetoshi Tokuyama Tohoku University Global COE Program Summer School August 18-19, 2011 (Sendai, Japan), P-2</p> <p>(38) Synthetic Study toward Isoschizogamine (Poster) <u>Akihiro Takada</u>, Hirofumi Ueda, and Hidetoshi Tokuyama Tohoku University Global COE Program Summer School August 18-19, 2011 (Sendai, Japan), P-3</p> <p>(39) Synthesis of Acylsilanes by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Thiol Esters and Silylzinc Chlorides (Poster) <u>Hiroki Azuma</u>, Kentaro Okano, and Hidetoshi Tokuyama Tohoku University Global COE Program Summer School August 18-19, 2011 (Sendai, Japan), P-33</p> <p>(40) Mersicarpine の合成研究 (ポスター) ○岩間雄亮, 岡野健太郎, 杉本健士, 徳山英利 第 46 回天然物化学談話会, 2011 年 7 月 7-9 日 (静岡), 14</p> <p>(41) Echitamine の合成研究 (ポスター) ○小松巧征, 植田浩史, 徳山英利 第 46 回天然物化学談話会, 2011 年 7 月 7-9 日 (静岡), 44</p> <p>(42) Haouamine B の合成研究 (口頭) ○百井雄一, 奥山圭一郎, 杉本健士, 岡野健太郎, 徳山英利 第 99 回有機合成シンポジウム, 2011 年 6 月 15-16 日 (東京), 1-17</p> <p>(43) マグネシウムアミドを用いるベンザイン発生法の開発と多置換複素環合成への展開 (口頭) ○岡野健太郎, 野地寿治, 中沢佑起, 百井雄一, 藤原栄人, 徳山英利 第 9 回次世代シンポジウム, 2011 年 5 月 27-28 日 (東京), 2-1</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計2件</p>	<p>(1) 徳山英利他、「トップドラッグから学ぶ創薬化学」、分担執筆、有機合成化学協会編 東京化学同人、2012 (pp. 60-73)</p> <p>(2) 徳山英利他、「天然物合成で活躍した反応」、分担執筆、有機合成化学協会編 化学同人、2011 (pp. 30-31, 40-41, 52-53, 110-111, 126-127, 160-161, 176-177)</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)	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模擬講義として提供した。参加者は約 200 名であった。また、研究室の見学、フリーディスカッションを行い(44 名参加)、本課題に関して、国民との対話を深めた。
新聞・一般雑誌等掲載 計0件	
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23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	0	45,000,000	0
間接経費	33,900,000	20,400,000	0	13,500,000	0
合計	146,900,000	88,400,000	0	58,500,000	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	67,400,000	0	0	67,400,000	40,586,358	26,813,642	0
間接経費	20,220,000	0	0	20,220,000	18,281,530	1,938,470	0
合計	87,620,000	0	0	87,620,000	58,867,888	28,752,112	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	37,508,056	質量分析装置、実験試薬、アルゴンガス等
旅費	1,664,047	研究成果発表旅費、打ち合わせ旅費等
謝金・人件費等	868,487	事務補佐員人件費等
その他	545,768	英文校正、研究紹介パンフレット作成等
直接経費計	40,586,358	
間接経費計	18,281,530	
合計	58,867,888	

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
有機溶媒精製装置	ニッコーハンセン (株)製・Ultra Solvent Purifier	1	3,979,500	3,979,500	2011/7/20	東北大学
フーリエ変換赤外 分光光度計 一式	日本分光社製・ FT/IR-4100ST	1	2,499,000	2,499,000	2011/9/26	東北大学
高精度高分解能飛 行時間型質量分析 システム	ブルカーダルトニ クス社製・ micrOTOF2-TH	1	19,976,250	19,976,250	2011/12/2	東北大学
フラクションコレク ター	山善社製・FR- 260	1	1,025,010	1,025,010	2012/2/8	東北大学