

令和元年6月5日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06621

研究課題名(和文)新規イオンチャネル作用分子の創製を志向したジテルペンアルカロイド類の網羅的全合成

研究課題名(英文)Comprehensive total synthesis of diterpenoid alkaloids toward the invention of new molecules acting on ion channels

研究代表者

萩原 浩一 (Hagiwara, Koichi)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特任助教

研究者番号：20804371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：新規イオンチャネル作用分子の創製を目指し、ジテルペンアルカロイド類の効率的かつ網羅的な全合成法を確立するため、まず、プベルリンCの全合成研究を実施した。

モデル研究で確立した骨格構築法を応用し、タンデムラジカル環化を鍵反応として用いることで、プベルリンCに含まれる5環性骨格を市販化合物から総23工程で構築することに成功した。合成した5環性化合物は、プベルリンCの6環性骨格の構築に必要な全炭素を有し、かつ、酸素官能基の立体選択的な導入の足掛かりとなる官能基を備えた重要な中間体である。本中間体を利用することで、プベルリンCの高効率的な全合成が可能となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

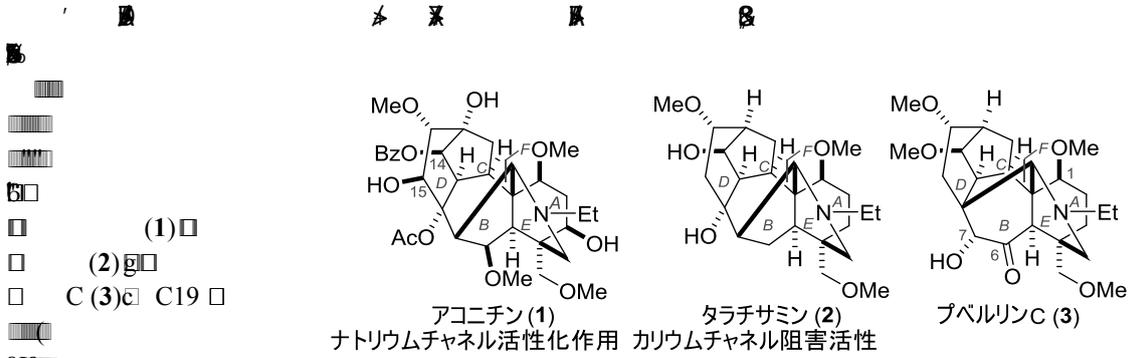
本研究では、新規イオンチャネル作用分子の創製への応用を志向した、ジテルペンアルカロイド類の全合成研究を行った。その結果、タンデムラジカル環化を利用することで、ジテルペンアルカロイドの全合成に重要な中間体の合成に成功した。本研究結果は、ジテルペンアルカロイド類の効率的かつ網羅的な合成法の確立に寄与するだけでなく、ラジカル反応を鍵とした複雑天然物の新たな全合成戦略を提示することで、有機合成化学の発展に大きく貢献する。また、本研究結果のさらなる発展は、様々なジテルペンアルカロイド人工類縁体の網羅的合成を可能とし、新規機能分子の創出につながる潜在性を有する。

研究成果の概要(英文)：The synthetic study of puberuline C was conducted to establish the efficient and comprehensive total synthesis of diterpenoid alkaloids toward the invention of new molecules acting on ion channels.

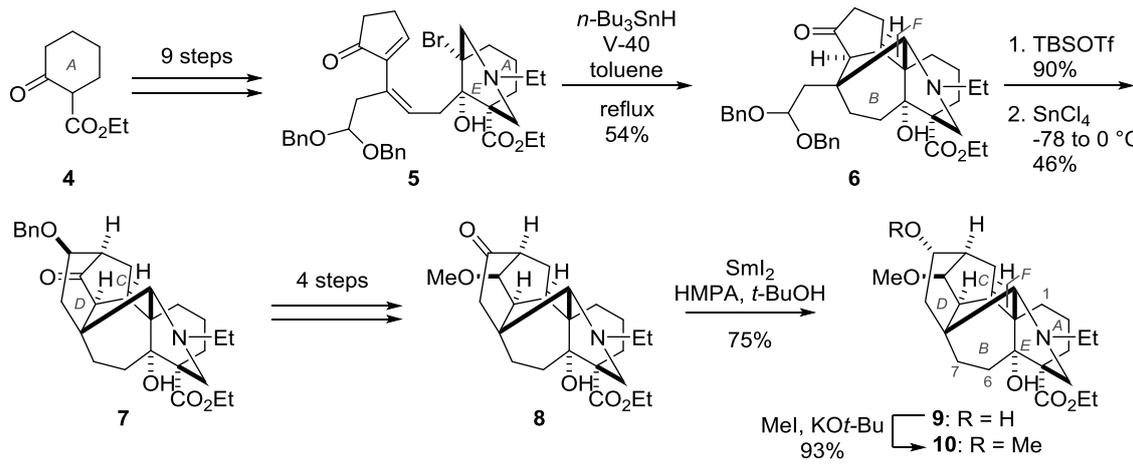
The pentacycle including in puberuline C was successfully constructed over 23 steps from a commercially available compound by utilizing the tandem radical cyclization based on the model study. Thus synthesized pentacyclic compound has all carbon atoms and functional groups to realize the total synthesis of puberuline C. The highly efficient total synthesis of puberuline C will be achieved by using this pentacyclic intermediate.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：有機化学 ラジカル 天然物合成 ラジカル反応 ジテルペンアルカロイド 連続反応 高酸化度天然物 イオンチャネル作用分子 橋頭位



(1) (2) C (3) C19
 8 19 6 12 5 4 1 2 3 F b) 2 2 b) 3 3 b) (t) 1
 C19 b) 2 c) 1 b) 7 S 4 b) S u 1
 2 9 M 5 b) s 6 3 9 M
 8 2 1 8 6
 M
 d) (1) c 8 M D 6
 (2) c 7 k 4 # E 7 w M C (3) b)
 E D 1 2 4 8 8 M
 C19 E 8 w M b b w B
 Bc T 7 6 S u d 8 b) Bc b h 6 b b
 ca 8 C14) b T 5 0 6 g I 8
 P M 4 E b 5 0 S 4 0 I c O (S 4
 % 6 % 2 c 2 6 b h b c 8 b A D 7 H
 M B M d B) 2 4) 0 0 M
 g 8 b) B b) 3 C 1 C 6 g C 7) b 4 (Z V 8 S 10
 3 6 9 A b S (2 g K S (1) m 2 c 8) K
 S b b K S w 2 4 9 d
 b n S 9 5 5 8
HM 5 6 8
 6 9 A S (K S 7 4 d b n B K S
 8 4 4 3 M 6 9 A w K 10 b g w M
 10 4 3 6 9 A b B 6 u B K S



スキーム1. プバルリンCのモデル化合物 (10)の合成

q C (3) (2) b) B) C19
 b) M B m 2 b g r (b 8) b) 6 B
 0 d (b 0 % K S B % K S % 2 c w B D E C
 b 8 5 0 % 2 6 % 2 6 b) 4) B % K % 2
 K S

16 □ 7□ □ □ 8□ □ 72□ □
 □ □ 4□ □ □ M B gBI□ □ 17 □ □
 7□ C10□ 11)g□ □ 17 □ □ C Mbb□
 726□ □ □ 17 □ C7)□ 7□ □
 □ α C17)(b)AA M□ 1,5-(□ 4K□ □ 18 □
 □ □ □ □ 7□ M F gBI□
 19 □ M □ □ F gBb7d□ b C8□ 17)g□ □ 19 □
 □ BC S4b8(□ □ C9)g0H□ □
 12 □
 % À 15 □ 23 dbh□ □ C(3)□ □ 5
 9A□M□ □ 12 □ 12 □ 3 0□ □
 □ 2□ □ 5066□ □ 6M
 □ 3 9□ □

3 se ...

- 14 □ □
 (1) □ -M M□ □ □ C bB%2 □ □ 139 □ □ 2019
 □ 3 □ 21 □
 (2) (□ -M M□ □ □ 4 9AbB2b6□ □ □
 □ 139 □ □ 2019 □ 3 □ 21 □
 (3) □ -M M□ □ bB%2 □ □ □
 139 □ □ 2019 □ 3 □ 21 □
 (4) □ -M M□ □ 8)8SbB%2 □ □
 □ 139 □ □ 2019 □ 3 □ 21 □
 (5) (□ -M M□ □ (4)F8SbB
 %2 □ □ 114 wB□ □ 2018 □ 11 □ 6 □
 (6) □ -M M□ □ 8bB%2 □ □ 62 6□
 4□ □ 2018 □ 9 □ 15 □
 (7) □ -M M□ □ 8)8SbB%2 □ □ 75
 wB□4□ □ 2018 □ 5 □ 20 □
 (8) (74□ -M M□ □ α-8)h□ □ 21
 bH(□ □ □ 75 wB□4□ □ 2018 □ 5 □ 20 □
 (9) 62□ -M M□ □ bB%2 □ □ 16 h□
 □ □ 2018 □ 5 □ 18 □
 (10) (□ -M M□ □ (4)F8SbB
 %2 □ □ □ 138 □ □ 2018 □ 3 □ 26 □
 (11) □ -M M□ □ bB%2 □ □ □ 138 □ □
 2018 □ 3 □ 26 □
 (12) Koichi Hagiwara, Toshiki Tabuchi, Daisuke Urabe, Masayuki Inoue, Synthetic Study of Puberuline
 C, The 17th Tateshina Conference on Organic Chemistry, 2017 □ 11 □ 11 □
 (13) 62(4□ -M M□ □ □ AE bB □ □
 □ 61 64□ □ 2017 □ 9 □ 16 □
 (14) 62(4□ -M M□ □ □ AE bB □ □
 □ 52 10□ □ 2017 □ 7 □ 5 □

4□ %2)□ □

(1) 2*
 2# W
 Inoue Masayuki