

「C19 ジテルペンアルカロイド：プベルリン C の全合成  
——複雑かつ特異な縮環構造を有する天然物の完全化学合成——」

1. 発表者：

島川 典 (東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程 (研究当時))  
中村 柊 (東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程)  
浅井 響 (東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 修士課程)  
萩原 浩一 (東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 特任助教)  
井上 将行 (東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 教授)

2. 発表のポイント：

- ◆窒素原子を含む極めて特異な 6 環性炭素骨格上に複数の酸素官能基を有する C19 ジテルペンアルカロイドであるプベルリン C の全合成を達成しました。
- ◆独自に開発した連続ラジカル環化反応および分子内向山アルドール反応の 2 種類の環化反応を組み合わせた合成戦略により、プベルリン C の世界初の全合成を 32 工程で達成しました。
- ◆本研究で確立した合成戦略を応用することで、今後、生物機能制御物質の創出および創薬研究の観点から極めて有用な C19 ジテルペンアルカロイド類の合成と活用が期待されます。

3. 発表概要：

C19 ジテルペンアルカロイドはキンポウゲ科やバラ科の植物より単離される天然物群です。その多くはイオンチャネル(注 1)に作用し、様々な生物活性を有することが知られています。一方、本天然物群に属するプベルリン C の生物活性は、植物からの単離量がごくわずかであるため未解明です。プベルリン C の構造的特徴として、6/7/5/6/6/6 員環が高度に縮環した含窒素 6 環性炭素骨格上に、3 つの第 4 級炭素を含む 12 個の連続不斉中心および 6 個の酸素官能基を有することが挙げられます。このような複雑な三次元構造を有する炭素骨格上に、多数の酸素官能基が密集した天然物を有機合成化学的に組み上げていくことは極めて困難であり、プベルリン C の全合成(注 2)例はありません。

今回、東京大学大学院薬学系研究科の島川典 大学院生(研究当時)、中村柊 大学院生、浅井響 大学院生、萩原浩一 特任助教、井上将行 教授の研究グループは、連続ラジカル環化反応(注 3)および向山アルドール反応(注 4)を用いる極めて効率的な含窒素 6 環性骨格構築法を確立することで、世界初となるプベルリン C の全合成を達成しました。

本研究成果により、特異な含窒素 6 環性骨格を有するプベルリン C の全合成を初めて実現しました。今回確立した合成戦略は、複雑な三次元構造を有し、強力かつ重要な生物活性を有する C19 ジテルペンアルカロイドの統一的な全合成へと応用可能です。このように、複雑な構造を有する天然物合成研究は、単離量が僅少な希少天然物の未知機能の解明および本天然物群の構造を土台とした生物機能制御物質の創出および新規医薬品開発研究を大きく促進し、薬学の発展に貢献すると考えられます。

#### 4. 発表内容：

プベルリン C はキンポウゲ科の植物より単離される天然物であり、C19 ジテルペンアルカロイドに分類されます。C19 ジテルペンアルカロイドは、極めて複雑に縮環した含窒素 6 環性骨格を有し、その炭素骨格上に複数の酸素官能基を有します。また、炭素骨格上の酸素官能基の位置および数により、様々な生物活性をもつことが知られています。一方、プベルリン C の生物活性は、植物からの単離量のごくわずかであるため、未解明です。また、プベルリン C は、6/7/5/6/6/6 員環が高度に縮環した極めて歪みの大きい含窒素 6 環性骨格上に、12 個の連続不斉中心および 6 個の酸素官能基を有しています。このように、複雑な炭素骨格上に多数の酸素官能基が密集した天然物の全合成は有機合成化学的に極めて困難です。現在までに、プベルリン C の全合成例は存在しませんでした。

今回、本研究グループは、プベルリン C が有する特異な含窒素 6 環性骨格を、炭素ラジカル種の反応性を精密に制御した連続ラジカル環化反応および分子内向山アルドール反応を組み合わせることで迅速に構築することに成功しました。最後に、酸化されやすい窒素官能基を損なうことなく、酸素官能基の変換・導入を行うことで、プベルリン C の世界初の全合成を達成しました。

プベルリン C の A 環に対応する市販化合物に対して複数の官能基を導入したのち、連続 Mannich 反応(注 5)により、窒素原子を含む 6 員環(E 環)を立体選択的に構築しました。続いて、3 種類の炭素鎖を順次導入することで、その後の環化反応に必要な官能基を全て備え、かつ適切な三次元構造を有する 3 環性(ACE 環)中間体を合成しました。この中間体から発生させた炭素ラジカル種を活用することで 2 つの環構造(BF 環)を一挙に構築し、5 環性化合物を得ました。本反応では、活性種である炭素ラジカルの反応性の精密な制御と、基質に含まれる窒素原子の反応性の利用により、5 回のラジカル反応を連続的に進行させることで、わずか 1 工程で分子の複雑性を大きく向上させました。また、本反応では、その安定性の高さゆえにラジカル反応にほとんど用いられてこなかったアルキルクロリドからのラジカル発生を実現しています。続いて、アセタール構造(注 6)を求電子部位として利用する分子内向山アルドール反応により、プベルリン C の極めて特異な含窒素 6 環性骨格の構築を完了しました。最後に、酸化されやすい窒素官能基を損なうことなく、位置および立体選択的に炭素骨格上の酸素官能基の変換を行い、プベルリン C の全合成を 32 工程で達成しました。

本研究成果では、連続ラジカル環化反応と分子内向山アルドール反応を用いた極めて効率的な含窒素 6 環性骨格構築法を確立し、プベルリン C の世界初の全合成を実現しました。今回確立した合成戦略は、複雑な三次元構造を有し、強力かつ重要な生物活性を有する C19 ジテルペンアルカロイドの全合成研究へと応用可能です。これにより、プベルリン C を含む C19 ジテルペンアルカロイドの未知の生物活性や活性発現機構の解明へとつながることが期待されます。このように、複雑天然物を標的とした天然物合成研究は、有機合成化学的に新規の合成戦略を開発するだけでなく、希少天然物の未知機能の解明および天然物の構造を土台とした生物機能制御物質の創出および新規医薬品開発研究を大きく促進し、薬学の発展に貢献すると考えられます。

本研究は、日本学術振興会(JSPS)[科学研究補助金 基盤研究(S) (17H06110, 22H04970 : 研究代表 井上将行)、若手研究(19K16311, 21K14622 : 研究代表 萩原浩一)、特別研究員奨励費(19J21225 : 特別研究員 島川典)]および JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2108 (採択者 中村柊)の支援を受けて実施しました。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Journal of the American Chemical Society」（オンライン版：12月20日）

論文タイトル：Total Synthesis of Puberuline C

著者：Tsukasa Shimakawa, Shu Nakamura, Hibiki Asai, Koichi Hagiwara, and Masayuki Inoue\*

DOI 番号：10.1021/jacs.2c11259

アブストラクト URL：https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.2c11259

## 6. 問い合わせ先：

東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻

教授 井上 将行 (いのうえ まさゆき)

Tel：03-5841-1354

E-mail：inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

注1) イオンチャネル：細胞の生体膜に存在するイオンを透過させる役割をもつタンパク質のことです。様々な生体现象の制御に関わっています。

注2) 全合成：単純な構造を有する化合物から、複数の化学変換を組み合わせ、標的となる天然物を完全化学合成することです。

注3) 連続ラジカル環化反応：通常は電子が2個1組で軌道上に存在しますが、ラジカルは電子が軌道上に1つしかありません。このラジカルの高い反応性を活用し、一度の実験操作で複数の炭素環を形成する反応のことです。

注4) 向山アルドール反応：向山光昭らの研究グループによって開発された、ルイス酸を用いたシリルエノールエーテルとカルボニル化合物のアルドール反応のことです。極めて強力な炭素炭素結合形成反応の1つであるため、有機合成化学分野で汎用されています。

注5) Mannich 反応：反応系中で生じたイミニウムカチオンとカルボニル化合物が反応することで、β-アミノカルボニル化合物を得る反応のことです。

注6) アセタール構造： $R^1-C(OR^2)(OR^3)-R^4$ の構造を持つ官能基のことです(Rは炭素官能基を表します)。

8. 添付資料：

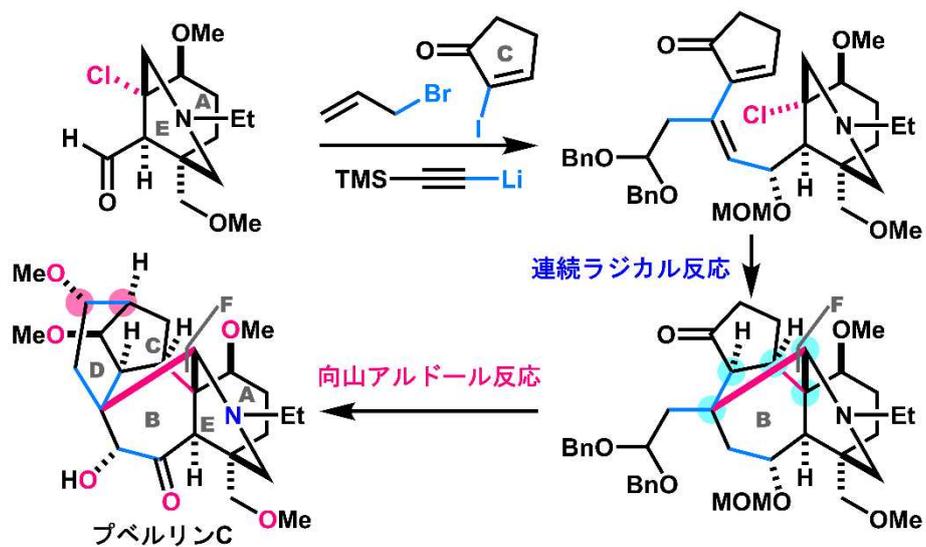


図 1. プペルリン C の全合成工程の概略図