

高酸化度多環式テルペノイドの網羅的全合成への挑戦

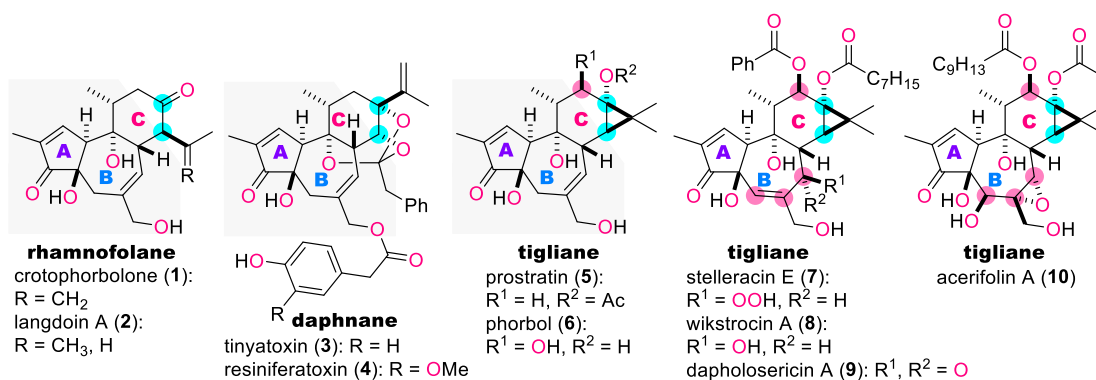
(東大院薬) ○長友 優典

Unified Total Synthesis of Daphnane, Tigliane, and Rhamnopholane Diterpenoids (*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo*) ○Masanori Nagatomo

Daphnane, tigliane, and rhamnopholane diterpenoids are structurally complex natural products with multiple oxygen functionalities. While these synthetically challenging diterpenoids share a 5/7/6-trans-fused ring system (ABC-ring), the three-carbon substitutions at the C13- and C14-positions on the C-ring and appending oxygen functional groups differ among them, accounting for their disparate biological activities. For example, the daphnane resiniferatoxin (**4**) possesses an analgesic effect, and the tigliane prostratin (**5**) shows latent-HIV activating activity. Here, we developed a new, unified strategy for expeditious total syntheses of 10 representative members of these three families. These unified synthetic routes only required 16-31 total steps, permitting us to supply enough amount of their analogs as promising drug seeds.

Keywords : Natural Products; Radicals; Selenide; Terpenoids; Total Synthesis

ダフナン・チグリアン・ラムノフォランジテルペンは、高度に酸素官能基化された5/7/6員環(ABC環)がトランス縮環した共通3環性骨格を有する。一方でC環の官能基様式は異なり、その置換基に依存して、鎮痛活性(レジニフェラトキシン,**4**)や抗HIV活性(プロストラチン,**5**)など様々な生物活性を発現する。これら複雑天然物の全合成は極めて挑戦的な課題であり、既報の全合成例においても多段階を要している(**4**: 41工程、**5**: 23工程)。我々は、創薬シード化合物となり得る多様な類縁体の量的供給を見据え、これらジテルペン類**1-10**を16-31工程で網羅的に合成する新戦略を確立した¹。本全合成で展開した複雑な高酸化度天然物の基質設計原理や化学変換などの合成戦略は非常に強力であり、本天然物群の合成未踏天然物の全合成および量的供給を可能にする。将来的には、さらなる生物活性評価や機能解明を推進し、未知活性の発見および活性増強に寄与する。



1) A. Hirose, A. Watanabe, K. Ogino, M. Nagatomo, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12387.