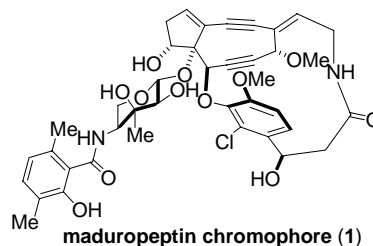


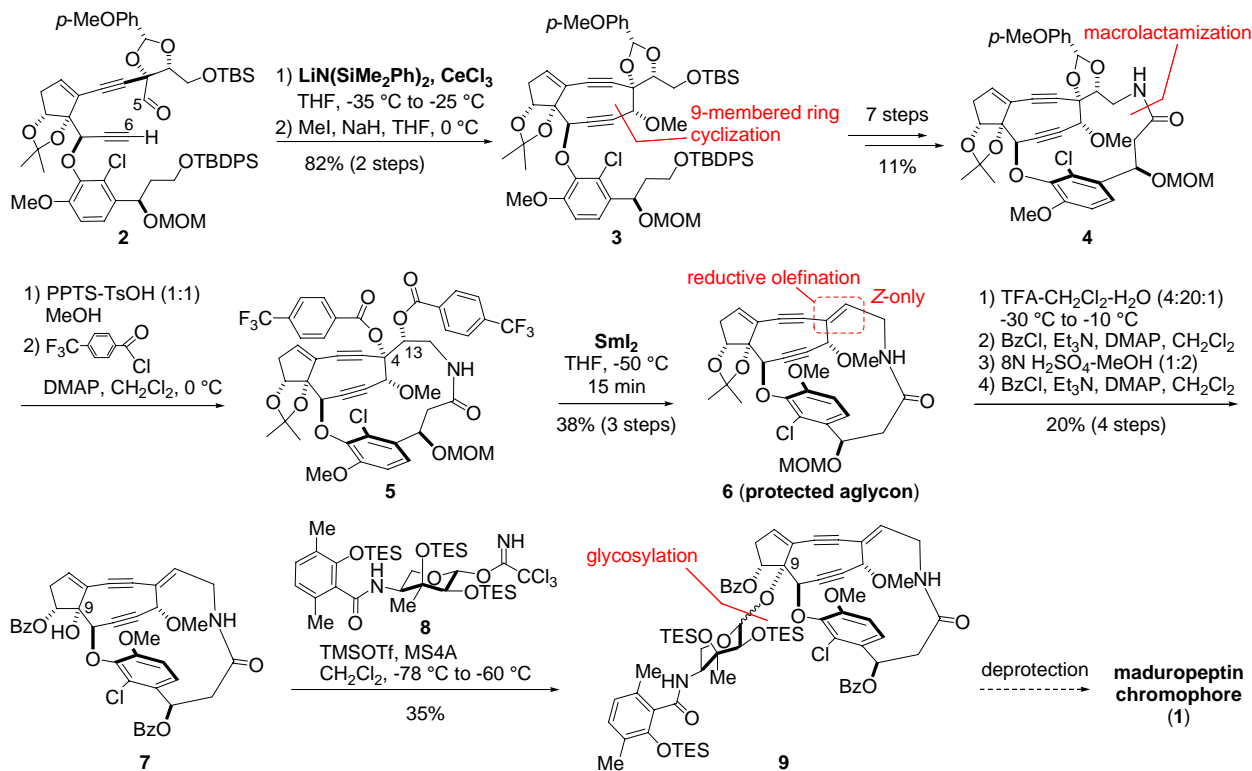
# マデュロペプチンクロモフォアの全合成研究

(東北大院理<sup>1</sup>・東大院薬<sup>2</sup>) 駒野和雄<sup>1</sup>・法月祐太郎<sup>1</sup>・佐藤格<sup>1</sup>・井上将行<sup>2</sup>・平間正博<sup>1</sup>

エンジン系抗腫瘍性抗生物質マデュロペプチンは、活性本体である低分子クロモフォア(1)とそれを安定化するアポタンパク質との 1:1 複合体であり、強力な抗腫瘍活性を持つ。その活性発現は、1 のエンジンコア部から生じるパラベンザインピラジカルが、腫瘍細胞のDNA二重鎖から水素を引き抜き、DNAを不可逆的に切断することによる。1 のより詳細な作用機構の解明や、薬剤への応用には、化学合成による安定供給が必須である。



1 を全合成する上で最大の課題は、大きく歪んだ 9 員環ジエンジンコア部と 15 員環アンサマクロラクタムを併せ持つアグリコンの合成と、C-9 位 3 級水酸基のβ-選択的グリコシル化である。非常に剛直な 9 員環ジエンは、LiN(SiMe<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>とCeCl<sub>3</sub>を用いたC5-C6 位間での環化反応(2-3)で高収率かつ単一の異性体として得ることに成功した。またC4-C13 位のエキソオレフィン、マクロラクタムの構造規定能力を利用した 1,2-ジエステルの還元的オレフィン化(5-6<sup>1)</sup>)によりZ体選択的に得られ、アグリコン保護体 6 の合成に成功した<sup>2)</sup>。アセトナイドおよびMOM基を段階的に除去し、2 級水酸基のみを選択的にBz基で保護して、グリコシルアクセプター7へと変換した。7 に対してトリクロロアセトイミデート法を用いたグリコシル化を試みたところ、グリコシドが導入された 9 を 35% の収率で得ることに成功した。



- 1) Inoue, M.; Ohashi, I.; Kawaguchi, T.; Hirama, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1777.
- 2) Komano, K.; Shimamura, S.; Inoue, M.; Hirama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14184.