

抗腫瘍性マクロリド(+)-ネオペルトリドおよびその構造類縁体の全合成と生物活性評価

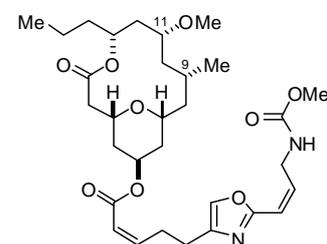
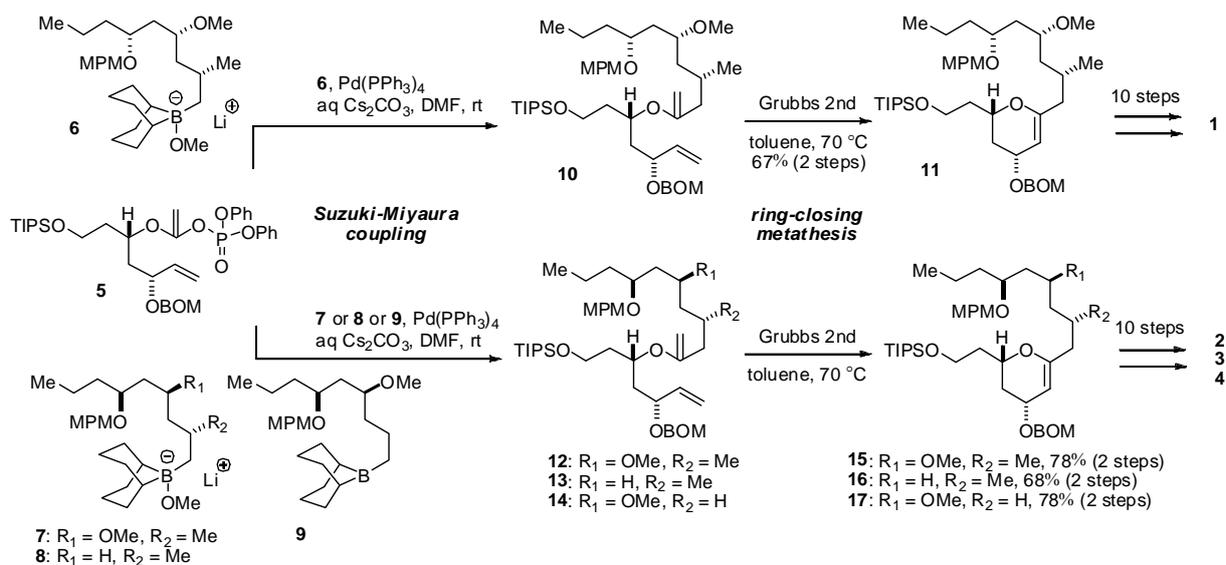
○齋藤麻美¹、不破春彦¹、内藤真也¹、此木敬一²、山下まり²、佐々木 誠¹

(東北大院生命科学¹、東北大院農²)

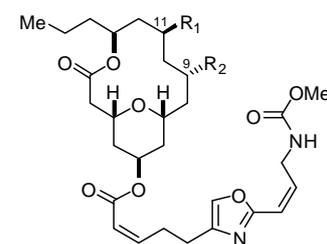
ネオペルトリドは深海に棲息する *Neopeltidae* 科海綿より単離されたマクロリド天然物であり、A-549 ヒト肺線がん細胞、NCI-ADR-RES 卵巣肉腫細胞、P388 マウス白血病細胞に対して非常に強力な細胞毒性を示し、また病原性真菌 *Candida albicans* に対して生育阻害活性を示す¹⁾。Wright らによるネオペルトリドの提出構造式 **1** は、Panek ら²⁾ および Schiedt ら³⁾ の全合成により真の構造式 **2** に改訂され、同時に絶対立体配置が決定された。

当研究室では鈴木一宮浦カップリング反応を基盤として提出構造式 **1** と改訂構造式 **2** の全合成をそれぞれ達成した⁴⁾。すなわち、対応するヨウ素体から *in situ* で調製したアルキルボレート **6** または **7** とエノールホスフェート **5** との鈴木一宮浦カップリング反応によりジエン **10**、**12** を得たのち、閉環メタセシス反応によりジヒドロピラン **11**、**15** をそれぞれ収率良く得ることができた。その後 10 段階で **1** および **2** の収束的な全合成を達成した。

また、ネオペルトリドの構造活性相関の解明を目的として、構造類縁体である 11-デメトキシ体 **3** と、9-デメチル体 **4** の合成を同様に行った。今回合成した **1—4** および合成中間体について、P388 マウス白血病細胞を用いた細胞毒性試験を行ったところ、マクロリド骨格のみ、側鎖のみでは活性がなかった。また、11-デメトキシ体 **3** は天然物 **2** よりわずかに活性が低く、9-デメチル体 **4** は天然物 **2** と同等かそれ以上の活性を示すことが明らかとなった。



Proposed structure of neopeltolide (**1**)



(+)-neopeltolide (**2**): R₁ = OMe, R₂ = Me
11-demethoxynepeltolide (**3**): R₁ = H, R₂ = Me
9-demethylnepeltolide (**4**): R₁ = OMe, R₂ = H

1) A. E. Wright et al., *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 412.

2) W. Youngsaye, J. T. Lowe, F. Pohlki, P. Ralifo, J. S. Panek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9211.

3) D. W. Custar, T. P. Zabawa, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 804.

4) H. Fuwa, S. Naito, T. Goto, M. Sasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4737.