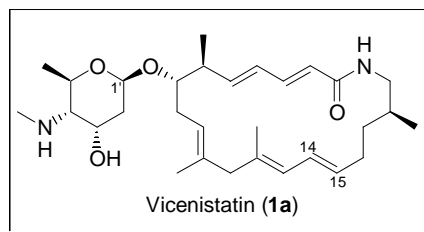
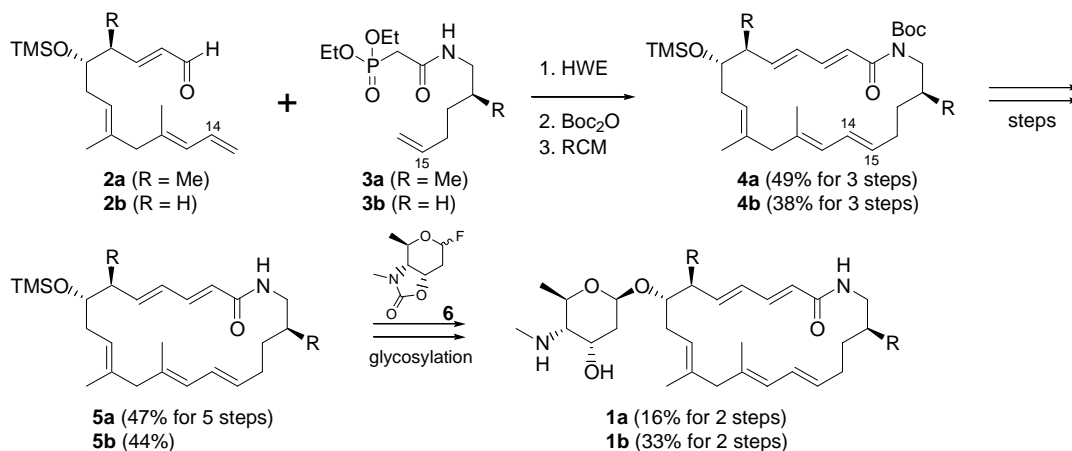


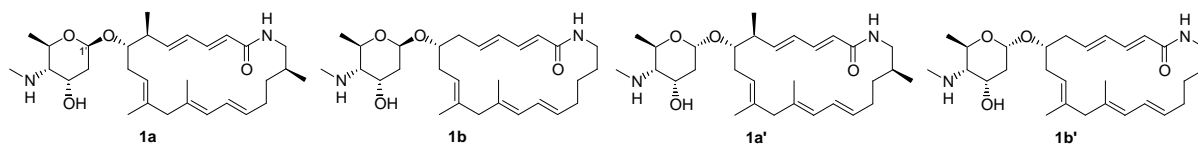
ビセニスタチン(**1a**)は1993年に *Streptomyces halstedii* HC-34 より単離・構造決定された抗腫瘍活性を有する20員環マクロラクタムである^{1,2}。柿沼らにより既に全合成が達成されているが³、我々は**1a**の構造活性相関研究および作用機序の解明を指向して、**1a**およびその類縁体を合成するためのより効率的かつ柔軟な合成経路の開発を行った。



まず、シクロプロピルメチルケトンから10段階で合成したエナール**2a**、**2b**と、5-ヘキシン-1-オールからそれぞれ10段階、4段階で合成したホスホネート**3a**、**3b**をHorner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応により連結し、アミドの保護、C14-C15間の閉環メタセシス (RCM) 反応を行うことにより20員環マクロラクタム**4a**、**4b**を得た。次にBoc基の除去により**4a**、**4b**を*O*-TMS-アグリコン**5a**、**5b**へ変換し、各々をフッ化糖**6**とのグリコシル化に付すことによりビセニスタチン(**1a**)とジデメチル体**1b**を合成することができた。



合成した**1a**、**1b**およびそれらのアノマー異性体**1a'**、**1b'**についてU87細胞に対する成長阻害活性を評価したところそれぞれのIC₅₀値は1、7、18、16 μMであった。このことから1'位の立体化学およびアグリコン上の2つのメチル基ともに活性に関わっていることが示唆された。現在はより精密な構造活性相関を行うために他の類縁体の合成を行っている。



References

- 1) Shindo, E.; Kamishohara, M.; Odagawa, A.; Matsuoka, M.; Kawai, H. *J. Antibiotics*, **1993**, *46*, 1076.
- 2) Arai, H.; Matsushima, Y.; Eguchi, T.; Shindo, E.; Kakinuma, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3181.
- 3) Matsushima, Y.; Itoh, H.; Nakayama, T.; Horiuchi, S.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 949.