

イリオモテオリド-1a の立体異性体の合成と構造活性相関

(中大理工¹・高知大農林海洋科学²) ○中島 美結¹・尾花 知紘¹・村田 佳亮¹・津田 正史²・不破 春彦¹

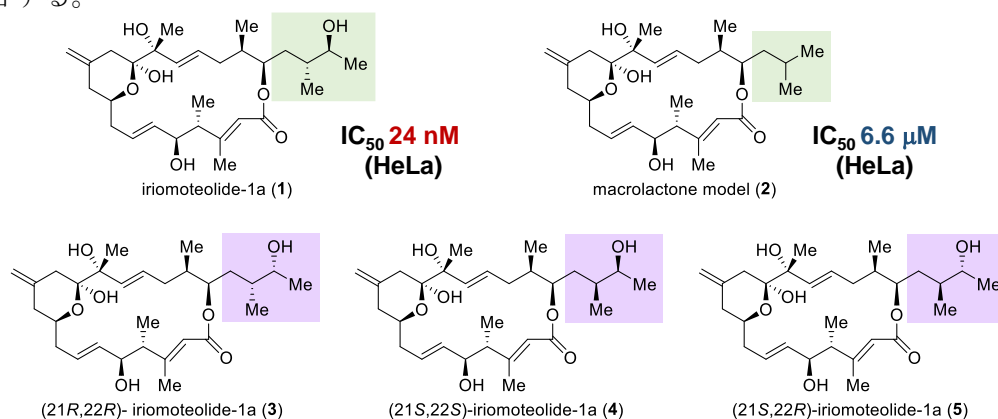
Synthesis and Structure–Activity Relationship of Iriomoteolide-1a Stereoisomers (¹*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*, ²*Faculty of Agriculture and Marine Science and Marine Core Research Institute, Kochi University*)

○Miyu Nakajima,¹ Tomohiro Obana,¹ Keisuke Murata,¹ Masashi Tsuda,² Haruhiko Fuwa¹

Iriomoteolide-1a (**1**) is a naturally occurring macrolide isolated from the benthic dinoflagellate *Amphidinium* sp. HYA024 strain, collected off Iriomote Island, Japan. It exhibits potent cytotoxic activity against human B lymphocyte DG-75 cells at nanomolar concentrations.¹ Our group recently achieved the first total synthesis of iriomoteolide-1a and elucidated its absolute configuration.² In this study, we discovered that the cytotoxicity of macrolactone model **2** (IC₅₀ 2.9 μM) in Jurkat cells was significantly weaker (approximately 260 times) than that of **1** (IC₅₀ 11 nM). Based on this observation, side chain stereoisomers **3–5** were synthesized from stereoisomeric starting materials in the same manner as the parent natural product.² Conformational analysis and cytotoxicity assays on compounds **1–5** will also be presented in this presentation.

Keywords : Macrolide; Natural Product; Structure-Activity Relationship; Conformational Analysis; Total Synthesis

イリオモテオリド-1a (**1**)は、海洋渦鞭毛藻 *Amphidinium* 属 HYA024 株から単離されたマクロリド天然物であり、ヒト B リンパ球 DG-75 細胞に対しナノモル濃度で細胞毒性を示すことが知られている¹。我々は、イリオモテオリド-1a (**1**)の世界初の全合成を達成し、全立体配置を明らかにした²。本研究では**1**の側鎖部位を簡略化したマクロラクトンモデル**2** (IC₅₀ 6.6 μM)の HeLa 細胞に対する細胞毒性が**1** (IC₅₀ 24 nM)よりも約 275 倍弱いことを発見した。このことから**1**の細胞毒性の発現には側鎖部位が非常に重要であると考え、さらなる構造活性相関研究を行うべく、異なる立体配置を持つ3種類の原料からイリオモテオリド-1aの側鎖部位の立体異性体**3–5**を合成した。併せて化合物**1–5**に対し立体配座解析および細胞毒性試験を行ったのでその詳細を報告する。



1) M. Tsuda *et al.* *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4469. 2) H. Fuwa *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 29836.