

アカデミックプログラム [A講演] | 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー：口頭A講演

📅 2025年3月28日(金) 9:00 ~ 11:10 📍 [A]A305(第3学舎 1号館 [3階] A305)

[[A]A305-3am] 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー

座長：安藤 吉勇、大好 孝幸

◆ 日本語

9:00 ~ 9:10

[[A]A305-3am-01]

モルホリンアミド基を基盤としたセコスリキシンドの合成研究

○安井 蒼一郎¹、青木 章悟¹、岡村 俊孝¹、佐藤 隆章¹ (1. 慶大理工)

◆ 日本語

9:10 ~ 9:20

[[A]A305-3am-02]

ポリケチド合成を指向したアミド基の還元的アリル化の開発

○杉山 未沙紀¹、水谷 和暉¹、井上 諒¹、千田 憲孝¹、岡村 俊孝¹、佐藤 隆章¹ (1. 慶大理工)

◆ 日本語

9:20 ~ 9:30

[[A]A305-3am-03]

天然物リノベーションシンセシスによるエベラクトンAの合成研究

大橋 凜太郎¹、堤 大洋¹、○早川 一郎¹ (1. 日大院総合基)

◆ 日本語

9:30 ~ 9:40

[[A]A305-3am-04]

ピラノナフトキノ系天然物BE-54238Aの合成研究：アリアルピロリジン構造の構築

○河合 幹太¹、安藤 吉勇¹、大森 建¹ (1. 東京科学大)

◆ 日本語

9:40 ~ 9:50

[[A]A305-3am-05]

立体特異的光化学反応を鍵とするプレウソメリン類の改良合成法

○杉山 旭¹、安藤 吉勇¹、大森 建¹ (1. 東京科学大学)

◆ 日本語

9:50 ~ 10:00

[[A]A305-3am-06]

架橋型C-グリコシド天然物グラナチシンの合成研究

○倉橋 将¹、Miles Ralston、安藤 吉勇¹、大森 建¹ (1. 東京科学大学)

10:00 ~ 10:10

休憩

◆ 日本語

10:10 ~ 10:20

[[A]A305-3am-07]

天然フラボノイド骨格をモチーフとした三次元分子鋳型の設計と選択的官能基化

○寺床 優花¹、大森 建¹ (1. 東京科学大学)

◆ 日本語

10:20 ~ 10:30

[[A]A305-3am-08]

スピロテロン酸抗生物質クワトロミシン類の合成研究

○櫻井 康佑¹、出山 光一、鎌谷 耕平、大森 建¹ (1. 東京科学大学)

◆ 英語

10:30 ~ 10:40

[[A]A305-3am-09]

Synthetic study on bacillosporin C via electrochemical dimerization of oxaphenaleone units

○Yuen Qian¹, Ken Ohmori¹ (1. Institute of Science Tokyo)

◆ 日本語

10:40 ~ 10:50

[[A]A305-3am-10]

アンフィジノリドNの全合成研究：北半球部分の合成

○今村 公耀¹、今村 巧¹、鵜口 隼人¹、不破 春彦¹ (1. 中央大学)

◆ 日本語

10:50 ~ 11:00

[[A]A305-3am-11]

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

○中島 美結¹、尾花 知紘¹、村田 佳亮¹、津田 正史²、不破 春彦¹ (1. 中央大学、2. 高知大学)

◆ 日本語

11:00 ~ 11:10

[[A]A305-3am-12]

細胞毒性マクロライド・サイトファイシン類の構造活性相関研究

○並木 真悠¹、宮崎 悠斗¹、野口 智成¹、木越 英夫¹、大好 孝幸¹、吉田 将人¹ (1. 筑波大院数理物質)

モルホリンアミド基を基盤としたセコスリキシドの合成研究

(慶大理工) ○安井 蒼一郎・青木 章悟・岡村 俊孝・佐藤 隆章

Synthetic Study of Sekothrixide based on the Morpholine Amides (*Keio University*)

○Soichiro Yasui, Shogo Aoki, Toshitaka Okamura, Takaaki Sato

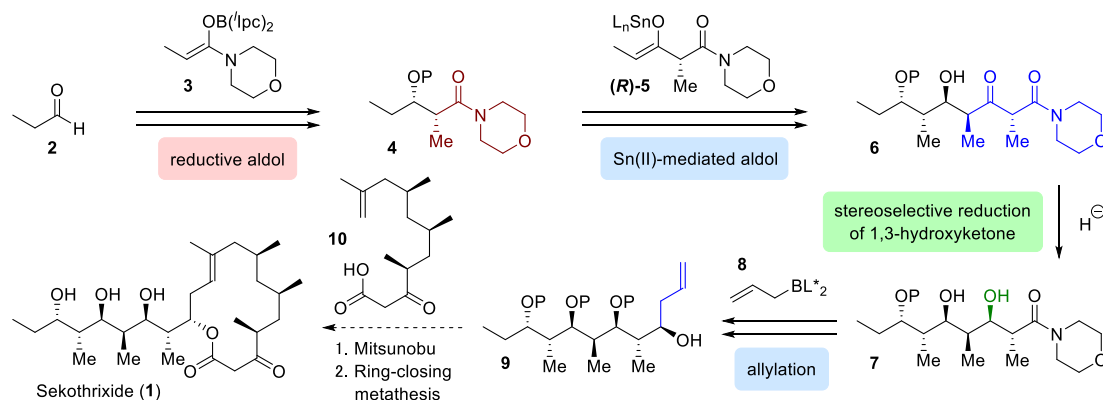
Polyketides are an important class of natural products as lead compounds for medicinal drugs. However, synthesis of polyketides is still challenging even by the modern organic synthesis due to their complicated structures. Thus, the development of efficient synthetic methods is required for the practical supply of polyketides. In this study, we report our synthetic approach to sekothrixide (**1**) using reductive functionalization of morpholine amides.

Keywords : Polyketides; Total Synthesis; Sekothrixide; Morpholine Amide; β -ketoamide

ポリケチド類は、低分子医薬品の約二割を占める重要な化合物群である。現在のポリケチド医薬品は、培養法か半合成法により供給されており、利用可能な分子は一部の天然物に限られている。培養できないポリケチドに対し、完全化学合成が期待されるが、現在の精密合成を用いても合成に多工程を要する。新たなポリケチドの医薬品化へ向け、量的供給を指向した迅速的な合成法の開発が望まれている。

セコスリキシド (**1**)は、4つのメチル基を含む14員環マクロラクトン骨格と、ヒドロキシ基とメチル基が連続した7連続不斉中心を含む側鎖からなるポリケチド天然物である¹⁾。本研究では、モルホリンアミド基と β -ケトアミドを活用した合成戦略に基づいて、セコスリキシド (**1**)の迅速的な全合成に取り組んだ。

アルデヒド **2** に対して、Roush らの還元的アルドール反応²⁾を適用すると、モルホリンアミド **4** をエナンチオ選択的に与えた。**4** を半還元して得られるアルデヒドと、 β -ケトアミドから調製したスズエノラート(**R**)-**5**を用いたアルドール反応³⁾は、望みの立体選択性で進行し、1,3-ヒドロキシケトン **6** を得た。生じたケトンを経過的に *syn* 還元し、ジオール **7** とした。第二級アルコールの保護とアミド基の半還元にて生じるアルデヒドにアリル化試薬 **8** を作用させ、7連続不斉中心を有する **9** を合成した。



1) H. Seto *et al.* *J. Antibio.* **1991**, 1280. 2) W. R. Roush *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8703. 3) M. A. Calter *et al.* *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1270.

ポリケチド合成を指向したアミド基の還元的アリル化の開発

(慶大理工) ○杉山未沙紀・水谷和暉・井上諒・千田憲孝・岡村俊孝・佐藤隆章

Development of Reductive Allylation of Amides for Synthesis of Polyketides (*Keio Univ.*)

○Misaki Sugiyama, Kazuki Mizutani, Ryo Inoue, Noritaka Chida, Toshitaka Okamura, Takaaki Sato

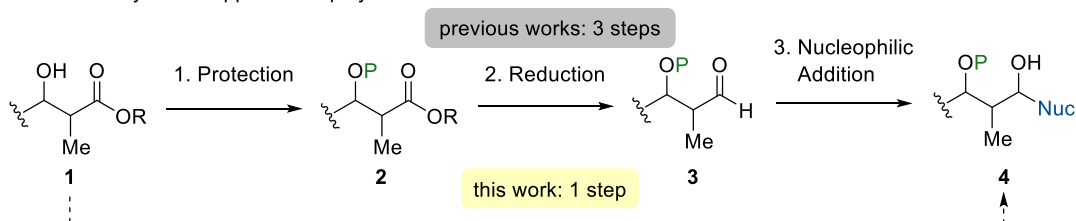
The development of efficient methods for the *de novo* construction of polyketides remains a significant challenge in drug discovery. The synthesis of polypropionate units seen in polyketides typically requires numerous steps. Herein, we report an iridium-catalyzed reductive allylation of amides as an effective approach to polyketide synthesis.

Keywords : polyketide; amide; iridium

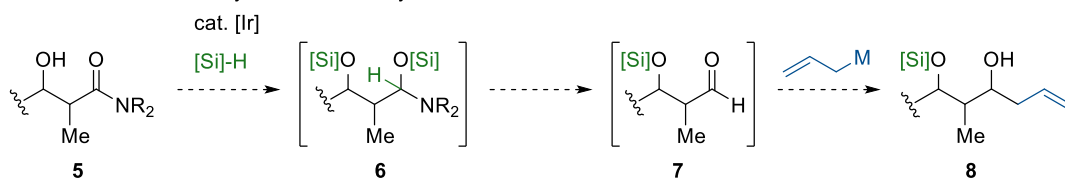
ポリケチド合成の短工程化は、発酵法で供給が困難なポリケチドを医薬品に利用するための重要な課題である。従来の合成研究では、ポリケチドに特徴的な繰り返し構造を構築するために「1. アルコールの保護」、「2. エステル等価体の還元」、「3. 求核付加」の3工程を要し、収率の低下や精製回数の増加が課題であった(Scheme 1)。この問題点を解決するため、本研究ではIr触媒とシラン還元剤の反応性¹⁾に着目し、アミド基を基点とした還元的な求核付加反応の開発に取り組んだ。

作業仮説を示す(Scheme 2)。**5**にIr触媒とシラン還元剤を加えると、脱水素的シリル化による第二級アルコールの保護とアミド基のヒドロシリル化により、*N,O*-アセタール**6**を経由してアルデヒド**7**を与える。生じた**7**に対し、種々の求核付加反応が進行すれば、ワンポット反応で**8**が得られる。本発表では、求核剤としてアリル化試薬を用いた例について報告する。

Scheme 1. Synthetic approach of polyketides



Scheme 2. Iridium-catalyzed reductive allylation of amides



- 1) (a) Parish, R. V. *et al. J. Organomet. Chem.* **1980**, 192, 329-338. (b) Nagashima, H. *et al. Chem. Commun.* **2009**, 1574-1576.

天然物リノベーションシンセシスによるエベラクトン A の合成研究

(日大院総合基) 大橋 凜太郎・堤 大洋・○早川 一郎

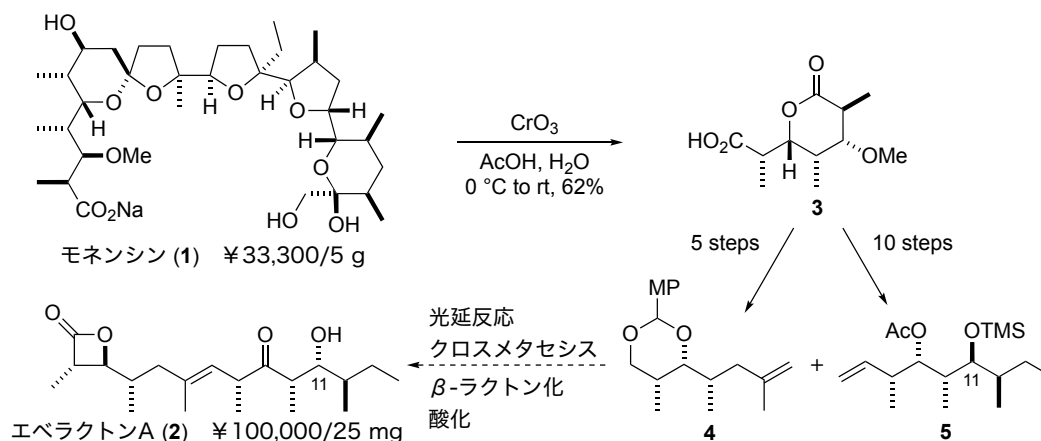
Renovation Synthesis of Natural Products: Synthetic Study of Ebelactone A (*Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University*) Rintaro Ohashi, Tomohiro Tsutsumi, ○Ichiro Hayakawa

Construction of contiguous stereogenic centers requires multistep in total synthesis. We propose a novel method for the construction of stereogenic centers in total synthesis, named “renovation synthesis”. Thus, preparation of the unit containing contiguous stereogenic centers started from commercially available natural product, and resultant unit is converted into rare natural products. In this study, we investigated the synthesis of ebelactone A from monensin as a starting material.

Keywords : renovation synthesis; monensin; ebelactone A; degradation reaction

天然物に含まれる連続するポリケチドの立体中心の構築は、全合成において多くの工程を必要とする要因になっている。当研究室ではこの問題の解決策として『天然物リノベーションシンセシス』と名付けた新たな手法を検討している。すなわち、安価に入手可能なバルク天然物から連続する立体中心を有するフラグメントを切り出し、切り出したフラグメントを希少天然物へと変換する手法である。

今回、バルク天然物であるモネンシン(1)を原料として、脂肪吸収阻害活性を示すエベラクトン A (2)¹⁾の天然物リノベーションを検討した。すなわち、Still の報告を参考に、モネンシン(1)をクロム酸を用いた酸化的分解反応により、5 連続立体中心を有するラクトン 3 を得た²⁾。3 からエベラクトン A (2)の右側セグメントと左側セグメントの合成を進め、対応するアニシリデン 4 とアセタート 5 を合成した。現在 5 の 11 位ヒドロキシ基の立体反転を検討している。これまでに得られた成果について報告する。



1) Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Uotani, K.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Takahashi, S. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1594.

2) Collum, D. B.; McDonald, J. H., III.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2117.

ピラノナフトキノン系天然物 BE-54238A の合成研究： アリールピロリジン構造の構築

(東京科学大) ○河合幹太・安藤吉勇・大森 建

Synthetic Study on BE-54238A: Construction of the Arylpyrrolidine Structure (*Department of Chemistry, Institute of Science Tokyo*)○Kanta Kawai, Yoshio Ando, Ken Ohmori

BE-54238A (**1**) was isolated from *Streptomyces* sp. A54238 as a potent antitumor compound, whose structure features fused-ring composed of nanaomycin A and pyrrolidine unit. We planned a synthetic strategy on the basis of the Friedel–Crafts reaction for constructing the arylpyrrolidine structure, a component of **1**. We will describe herein the synthesis of pyranonaphthalene **2** and pyrrolidine unit **3**, and the study of their union to form arylpyrrolidine structure.

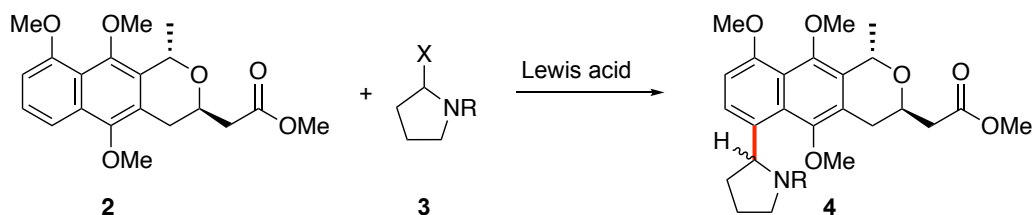
Keywords : natural product synthesis; pyranonaphthoquinone; Friedel–Crafts reaction; pyrrolidine; stereoselective synthesis

BE-54238A(**1**)は、放線菌から単離・構造決定された抗腫瘍性物質である¹⁾。その構造的特徴は、ピラノナフトキノン系天然物ナナオマイシン A と、ピロリジン単位が連結した縮環構造を持つことにある。

今回我々は、**1**の全合成を見据え、

この構成要素であるアリールピロリジン構造の構築法の開発に取り組んだ。

まず、当研究室が報告したナナオマイシン類の合成法に従い²⁾、天然物と同じ立体構造を持つピラノナフタレン **2** を合成した。次に、アリールピロリジン構造を構築するため、**2** とピロリジン単位 **3** を用いた Friedel–Crafts 反応を検討した結果、反応が位置選択的に進行し、目的とする **4** が得られた。本発表では、その詳細について報告する。



Reference

- 1) M. Tsukamoto, S. Nakajima, K. Murooka, M. Hirayama, K. Hirano, S. Yoshida, K. Kojiri, H. Suda, *J. Antibiotics* **2000**, 53, 26.
- 2) Y. Ando, M. -M. Maturi, T. Hoshino, N. Tanaka, T. Sakai, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synlett* **2023**, 34, 2011.

立体特異的光化学反応を鍵とするプレウソメリン類の改良合成法

(東京科学大理) ○杉山 旭・安藤吉勇・大森 建

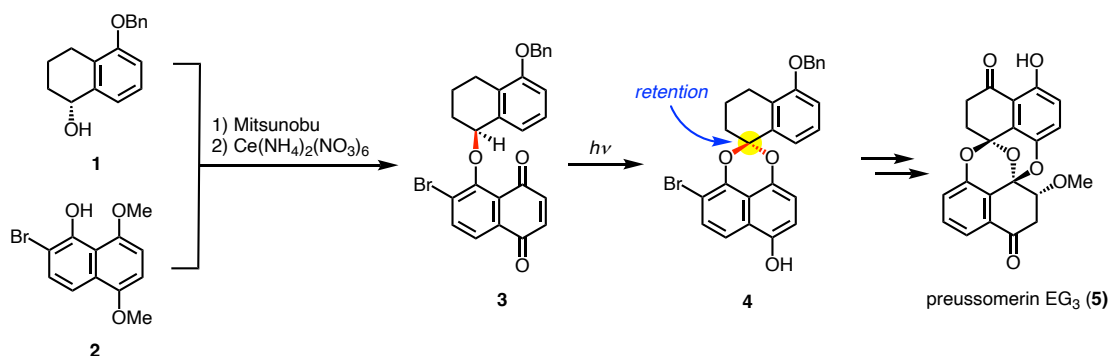
Development of Improved Synthesis of Preussomerins with Stereospecific Photochemical Reaction (*Department of Chemistry, Institute of Science Tokyo*) ○Asahi Sugiyama, Yoshio Ando, Ken Ohmori

Preussomerins constitute a class of dimeric naphthoquinones with a bispiroacetal skeleton. Their many congeners differing in oxidation state have been reported and they show various bioactivities such as antibacterial and antitumor properties. Due to their unique structure and bioactivities, a variety of total syntheses studies has been reported. However, stereocontrol of the spiroacetal center was not achieved until our asymmetric total synthesis of preussomerin EGs.¹⁾ In this presentation, we will describe the modified synthetic route.

Keywords : *Natural Product Synthesis, Photochemical Reaction, Asymmetric Synthesis, Spiroacetal, Antibiotics*

プレウソメリン類はナフトキノンがビススピロアセタール構造を介して二量化した構造を有する化合物群である。その酸化度の違いによって多くのプレウソメリン類縁体が報告されており、抗菌性や抗腫瘍性など様々な生物活性が認められている。その活性と特異な構造から、これまでに複数の全合成研究が報告されているが、不斉合成は達成されていなかった。これに対し、当研究室では、ナフトキノンの立体特異的光化学反応を鍵とするプレウソメリンEG類の不斉全合成を報告した¹⁾。今回我々は、本合成経路の短縮化を目指し、新たな合成経路の開発に取り組んだ。

まず、光学活性なテトラリン**1**とナフトール**2**との光延反応と、それに続く酸化によってナフトキノン**3**を合成した。得られた**3**に光を照射するとスピロアセタール**4**が生成した。この変換(**3**→**4**)において、光化学反応は立体特異的に進行し、スピロアセタール中心の立体制御を行うことができた。その後、種々の変換を経て、プレウソメリンEG₃(**5**)の合成に成功した。



1) Y. Ando, D. Ogawa, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202213682.

架橋型 C-グリコシド天然物グラナチシンの合成研究

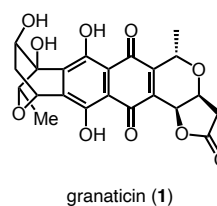
(東京科学大理) ○倉橋 将・Miles Ralston・安藤吉勇・大森 建

Synthetic study on granaticin, a bridged C-glycoside natural product (*Department of Chemistry, Institute of Science Tokyo*) ○Masa Kurahashi, Miles Ralston, Yoshio Ando, Ken Ohmori

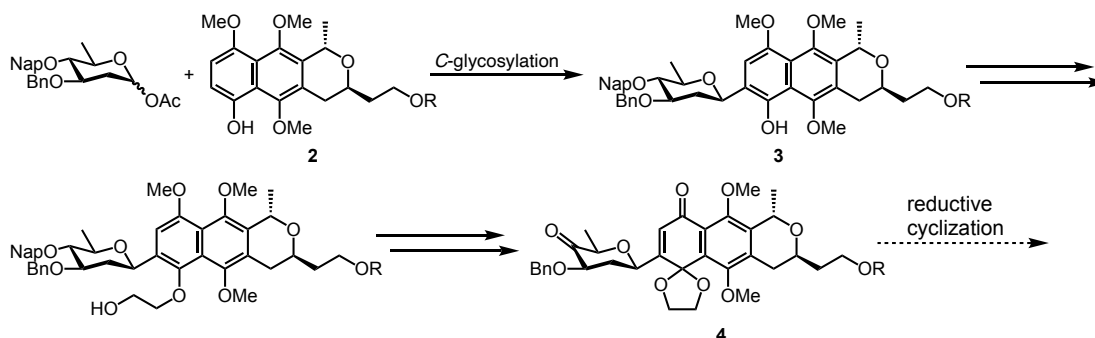
Granaticin (**1**) is a pyranonaphthoquinone-type natural product isolated from the culture of the actinomycete *Streptomyces olivaceus*. The structure features an oxabicyclo[2.2.2]octene skeleton, which consists of the olivose unit fused to the pyranonaphthoquinone skeleton. In a model study, we constructed the key bicyclic structure by the reductive cyclization of the C-glycosyl naphthoquinoneacetal. In this presentation, we will describe the synthesis of C-glycosyl pyranonaphthalene and the corresponding quinoneacetal for the key reductive cyclization.

Keywords : natural product synthesis; pyranonaphthalene; C-glycosylation; bridged structure; reductive cyclization

グラナチシン(**1**)は放線菌 *Streptomyces olivaceus* より単離されたピラノナフトキノ系天然物である¹⁾。その構造的特徴は、オリボース由来の糖単位にピラノナフトキノン単位が融着したオキサビシクロ[2.2.2]オクテン骨格を持つことにある。先の年会において、我々はモデル実験を行い、合成の鍵となるビシクロ環が C-グリコシルナフトキノンアセタールの還元的環化反応により構築できることを報告した²⁾。



今回、**1** の全合成を目指しピラノナフトール誘導体 **2** を調製し、C-グリコシル化反応を行ったところ、対応する C-グリコシド **3** を得ることに成功した。その後、エチレングリコール単位の導入と、糖部位とナフトレン部位の酸化を経て、環化前駆体 **4** を合成した。今後、還元的環化反応によるビシクロ環の構築を検討していく予定である。本発表では、その詳細について述べる。



1) H. Zähner *et al.*, *Helv. Chem. Acta* **1957**, *40*, 1262–1269.

2) 吉川卓也・安藤吉勇・大森 建・鈴木啓介、日本化学会、第 103 春季年会、D1443-2vn-04、野田

天然フラボノイド骨格をモチーフとした三次元分子鑄型の設計と選択的官能基化

(東京科学大理) ○寺床 優花・大森 建

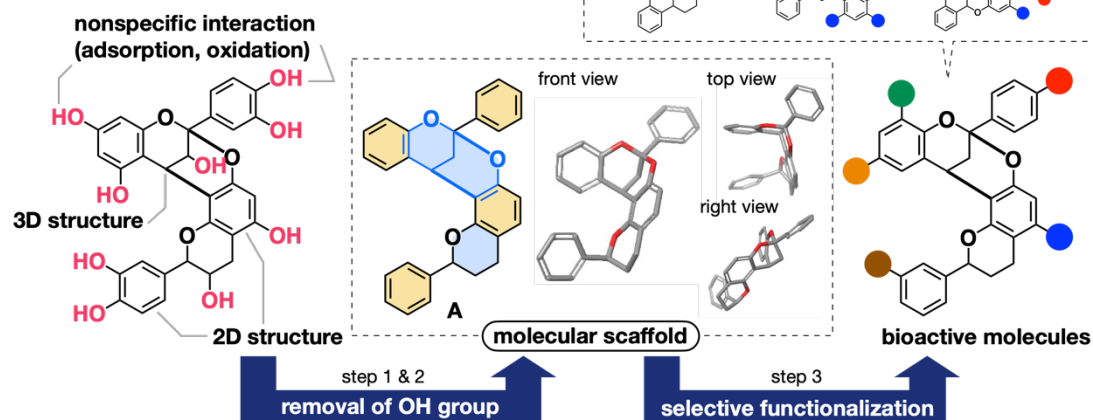
Development and selective functionalization of the flavonoid-derived 3D molecular scaffold
(Department of Chemistry, Institute of Science Tokyo) ○Yuka Teratoko, Ken Ohmori

In recent years, development of three-dimensional molecular scaffolds is required for the expansion of chemical space. We are focusing on a unique doubly-linked flavonoid frameworks. To overcome their nonspecific bioactivity, we propose removing these phenolic hydroxyl groups to create a template and enabling re-functionalization for novel bioactive molecules. We report here the synthesis and functionalization of three-dimensional molecular scaffold.

Keywords : Polyphenol; Flavonoid; Molecular Design; Defunctionalization; Chemical Space

近年、有機合成と情報技術との連携にともない、現存の化合物空間を平面性の高い分子に偏在したものから sp^3 混成軌道をもつ原子に富んだ立体的な分子を含むものへと拡充させる試みが盛んに行われている。このような背景のもと、我々は三次元分子鑄型として剛直なビスクロ骨格を持つ二重連結型フラボノイドオリゴマーに着目した。しかし、フラボノイド類は一般的にフェノール性水酸基に由来する非選択的な生理活性を示すことが多く、医薬に応用する際のボトルネックとなっている。そこで、これらの分子から水酸基を全て取り除いたものを鑄型として合成し、それを再官能基化することで新しい生理活性分子の創生を目指すことにした。本発表では鑄型の開発と位置選択的な官能基導入を検討した結果について報告する。

まず、カテキンおよびエピカテキン誘導体の二量体の全てのフェノールをトリフリル化した。(step 1) 続いて塩基存在下、パラジウム炭素を用いた加水素分解により、還元的にオキシ基を除去し、目的とする分子鑄型(A)を得た。(step 2)さらにこの分子鑄型の再官能基化 (step 3)を検討し、いくつかの興味深い知見を得たので報告する。



スピロテロン酸抗生物質クワトロミシン類の合成研究

(東京科学大理) ○櫻井康佑・出山光一・鎌谷耕平・大森 建

Synthetic studies on quartromicins

(Department of Chemistry, Institute of Science Tokyo) ○Kosuke Sakurai, Koichi Deyama, Kohei Kamatani, Ken Ohmori

The antibiotic quartromicins are natural products with a complex structure, consisting of a C_2 -symmetric macrocyclic carbon skeleton with four cyclohexyl spirotetronate cores. Herein, we will report a stereo-divergent synthetic route to two key stereoisomers of the multi-substituted cyclohexene skeletons. Details will be discussed in this presentation.

Keywords : total synthesis, antibiotics, organocatalysis, nitro compound, nitrile oxide

抗生物質クワトロミシン類は、 C_2 対称性の大環状炭素骨格と4つのスピロテロン酸骨格からなる複雑な構造をもつ天然物である。我々はこの点に興味を持ち、化合物 **1** の合成研究を行った。

まず **1** を、二つの水平フラグメント **2** と垂直フラグメント **3** に分割した (**Figure1**)。 **2** と **3** に含まれる多置換シクロヘキセン部は、第四級炭素中心の立体化学のみが異なり、互いにジアステレオマーの関係にある。そこで、共通中間体 **5** からの立体分岐型の反応経路を考えた。今回我々はプロピオンアルデヒドのニトロアルケンへの不斉マイケル付加反応およびジアステレオ選択的アリル化反応をワンポットで行い鍵反応前駆体 **4** を高い立体選択性にて得た。またニトリルオキシドの分子内(3+2)付加環化反応により鍵となるシクロヘキサン環を構築後、数工程の変換により共通中間体 **5** の合成に成功した (**Figure2**)。本講演ではその後の検討結果も含めてその詳細を報告する。

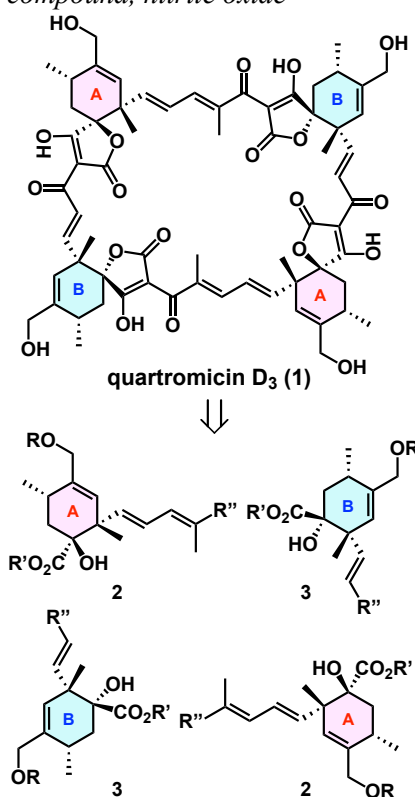


Figure 1

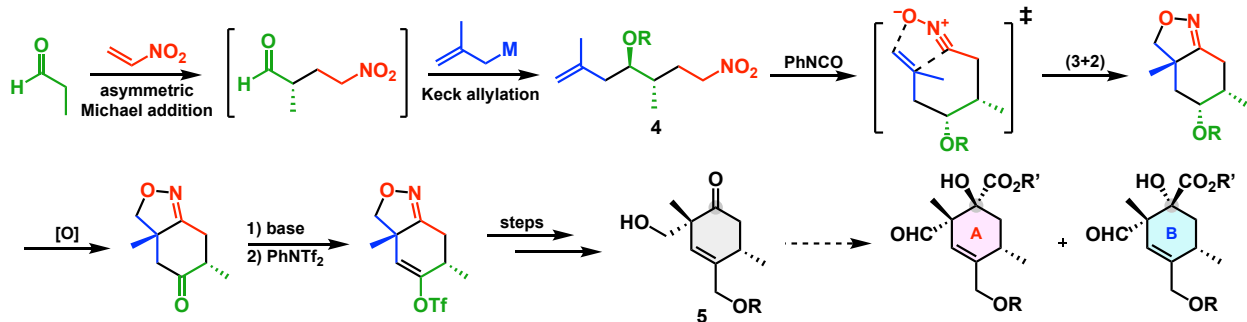


Figure 2

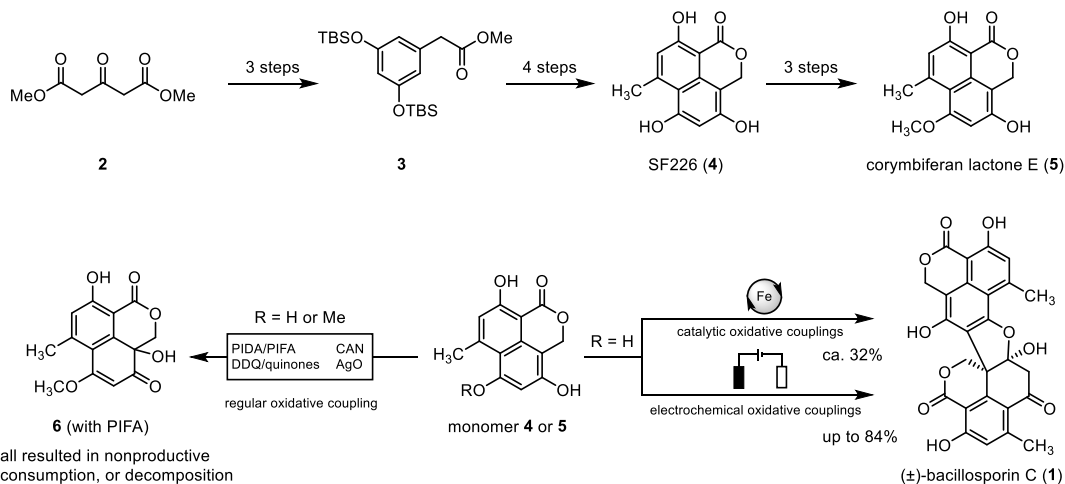
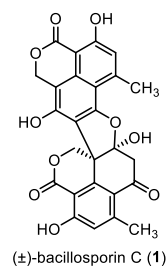
Synthetic study on bacillosporin C via electrochemical dimerization of oxaphenaleone units

(Department of Chemistry, Institute of Science Tokyo) ○Yuen Qian, Ken Ohmori

Keywords: bacillosporin C; dimerization; electrosynthesis; biomimetic synthesis

Bacillosporin C (**1**) was isolated from the fungus *T. bacillisporus*.¹ This natural product is a heptacyclic heterodimer made up of two functionalized oxaphenaleone monomer units, in which one C-C bond is connected with an oxygen atom between the two tricyclic moieties of dimer. Herein we report the first total synthesis of bacillosporin C.

The key for this total synthesis is to develop an efficient dimerization reaction of two appropriate oxaphenaleone monomer units. In this study, we started the synthesis with the self-condensation of dimethyl 1,3-acetonedicarboxylate **2**. Based on the known procedure, we prepared monomer **4** in 4 steps from **3**. After that, the key dimerization of **4** and its methylated derivative **5** was investigated by using various oxidants. However all resulted in non-productive consumption, or decomposition. Delightedly, the iron-catalyzed oxidative coupling, inspired by a proposed biosynthetic pathway,² realized the dimerization of **4** albeit in a low yield. After careful screening of conditions, we utilized the electrochemical conditions for the key dimerization, and successfully constructing the interunit C-C and C-O bond with high efficiency, affording **1** in good yield. Details will be discussed in this presentation.



1) M. Yamazaki, E. Okuyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 3649–3655.

2) Y. Tang *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6991–6997.

アンフィジノリド N の合成研究：北半球部分の合成

(中大理工) ○今村 公耀・今村 巧・鵜口 隼翔・不破 春彦

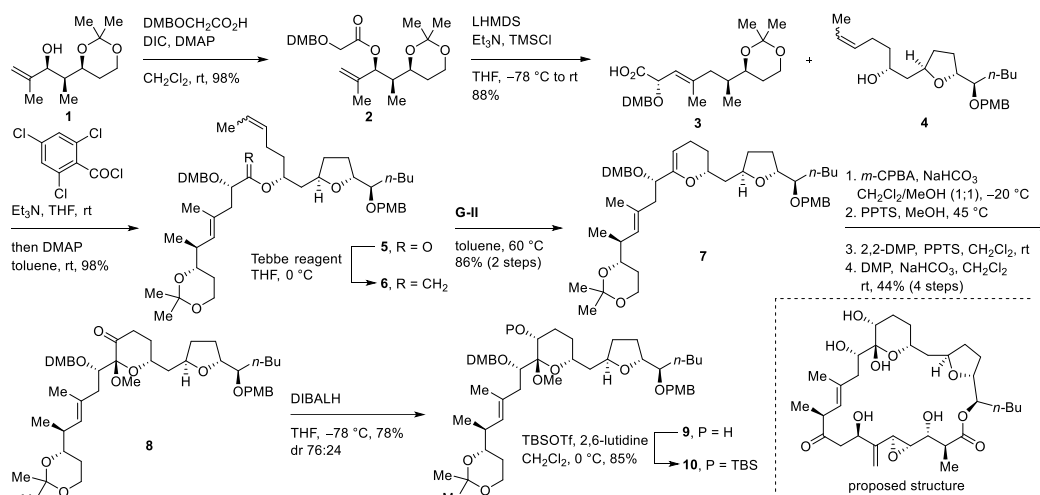
Synthetic Studies on Amphidinolide N: Synthesis of the Northern Hemisphere (*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*) ○Hiroaki Imamura, Takumi Imamura, Hayato Unokuchi, Haruhiko Fuwa

Amphidinolide N is a 26-membered macrolide isolated from the marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. strain Y-5 collected in Okinawa by Kobayashi *et al.* and shows very potent cell growth inhibitory activity against human epidermoid carcinoma KB cells and human cervical carcinoma HeLa cells. In this presentation, we will report on the synthesis of the northern hemisphere of this natural product. Carboxylic acid **3** and alcohol **4** were condensed under Yamaguchi conditions to give ester **5**. Methylenation with Tebbe reagent followed by ring-closing metathesis using **G-II** catalyst gave enol ether **7**. A four-step sequence of dihydroxylation, methyl acetalization, acetone protection and oxidation converted **7** to ketone **8**. Stereoselective reduction of **8** using DIBALH and silyl protection gave TBS ether **10**.

Keywords : Marine macrolide, Ireland–Claisen rearrangement, Ring-closing metathesis

アンフィジノリド N は沖縄で採取された海洋渦鞭毛藻 *Amphidinium* 属 Y-5 株から小林らにより単離された 26 員環マクロリド¹⁾であり、ヒト口腔類表皮がん KB 細胞やヒト子宮頸がん HeLa 細胞に対してピコモル濃度で非常に強力な細胞毒性を示す。今回我々は、本天然物の北半球フラグメントを合成したため、その詳細を報告する。

カルボン酸 **3** とアルコール **4** を山口法により縮合し、エステル **5** を得た。化合物 **5** を Tebbe 試薬でメチレン化した後、**G-II** 触媒を用いた閉環メタセシス反応を行ってエノールエーテル **7** とした。化合物 **7** を *m*-CPBA 酸化、酸性メタノール処理、アセトニド保護、Dess–Martin 酸化によりケトン **8** を得た。化合物 **8** を DIBALH による立体選択的な還元によりアルコール **9** とした後、TBS エーテル **10** に変換した。



1) J. Kobayashi *et al.* *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1455.

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

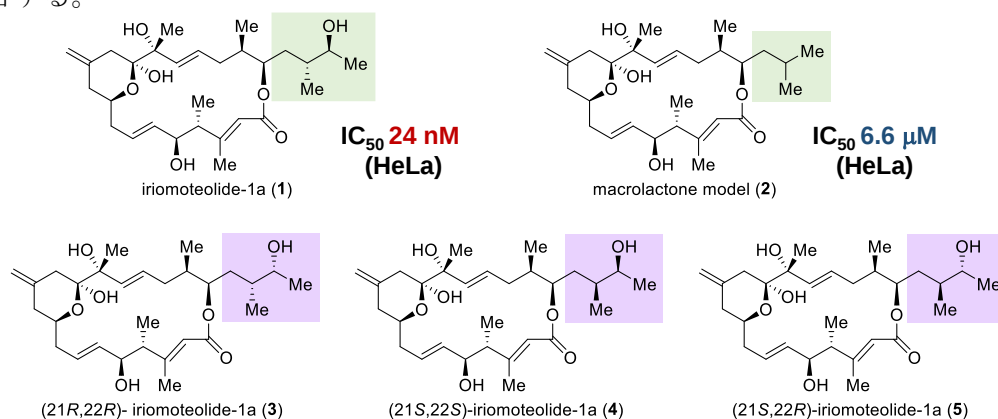
Synthesis and Structure–Activity Relationship of Iriomoteolide-1a Stereoisomers (¹*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*, ²*Faculty of Agriculture and Marine Science and Marine Core Research Institute, Kochi University*)

○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.

細胞毒性マクロライド・サイトファイシン類の構造活性相関研究

(筑波大院数理物質) ○並木 真悠・宮崎 悠斗・野口 智成・木越 英夫・大好 孝幸・吉田 将人

Structure-Activity Relationship Studies on Scytophycins, Cytotoxic Macrolides (*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Mayu Namiki, Yuto Miyazaki, Tomonari Noguchi, Hideo Kigoshi, Takayuki Ohyoshi, Masahito Yoshida

Scytophycins are macrolides with potent actin depolymerization activity and cytotoxicity. Although the structures of scytophycins B and C differed by only a single modification in the macrolactone moiety, their cytotoxicities exhibit a 10-fold difference. To understand the difference in cytotoxicity, we planned to synthesize each macrolactone moiety and compare their cytotoxicity. The macrolactone moieties were synthesized from the common intermediate, respectively. In this presentation, we report the synthesis of the macrolactone moiety of scytophycin C and its cytotoxicity.

Keywords : scytophycin C; macrolide; synthetic study; structure-activity relationship

サイトファイシン類は強力なアクチン脱重合活性と細胞毒性を有するマクロライドである¹⁾。サイトファイシン B と C は、マクロラクトン部の C16 位が異なるだけにもかかわらず、それらの細胞毒性は 10 倍以上の差がある (Figure 1)。そこで、C16 位の構造の差異が細胞毒性にどのように影響するのか検証するため、赤色で示したマクロラクトン部のみでの細胞毒性を比較することにした。マクロラクトン部はそれぞれを効率的に合成できるように、合成後期にサイトファイシン B 型および C 型へ誘導可能な共通中間体を設定、その合成方法を検討した (Scheme 1)。これまでに、B 型マクロラクトン部の合成は完了しているため²⁾、今回は C 型マクロラクトン部の合成、およびその細胞毒性を評価・比較したので報告する。

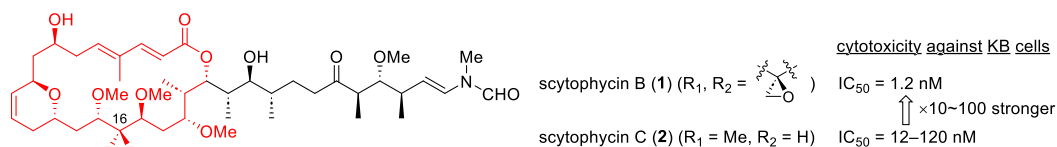
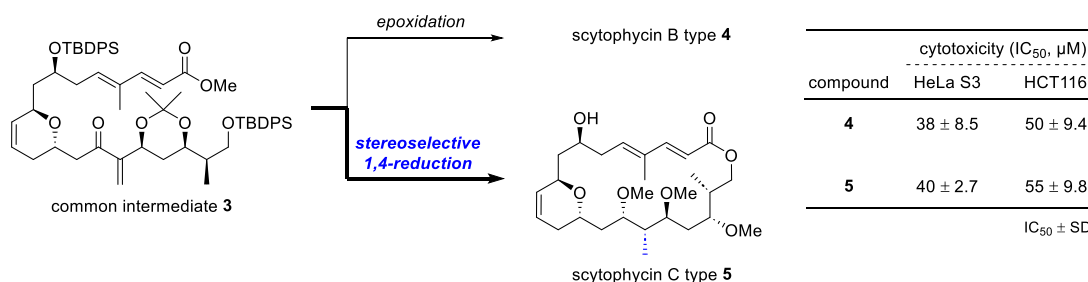


Figure 1. scytophycin B and C



Scheme 1. synthesis and biological activity of macrolactone moieties

1) R. E. Moore, *et al. Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 263; S. Carmeli, *et al. J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 1533; 2) 並木真悠, 佐藤秀成, 大好孝幸, 木越英夫, 日本化学会第 104 春季年会, H933-3pm-12.