

エニグマゾール A 類縁体の合成と構造活性相関

(中大理工) ○大山 恭也・吉村 惇・森 冬萌・坂本 溪太・不破 春彦

Synthesis and structure–activity relationship of enigmazole A analogues (*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*) ○Kyoya Ohyama, Atsushi Yoshimura, Tomo Mori, Keita Sakamoto, Haruhiko Fuwa

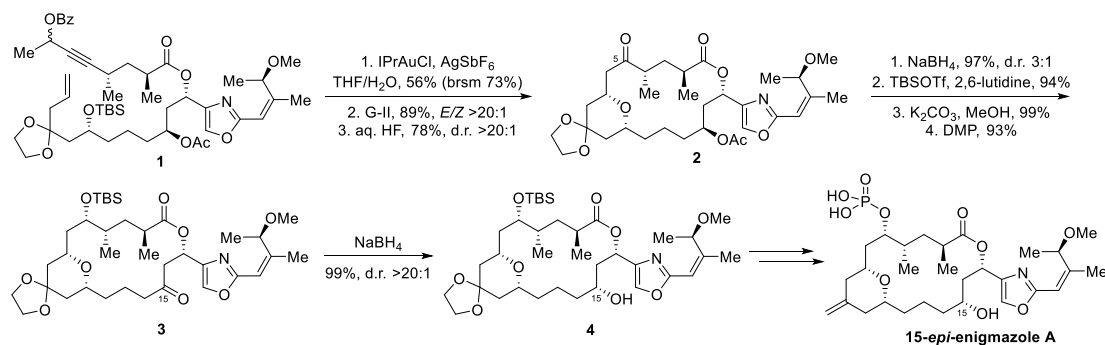
Enigmazole A is a structurally complex marine macrolide that was isolated from a Papua New Guinean marine sponge *Cinachyrella enigmatica*.¹ This natural product shows significant cytotoxic activity against the NCI-60 panel of human cancer cell lines, with an average GI₅₀ value of 1.7 μM. However, detailed investigations into the structure–activity relationship of this natural product have not been disclosed. In this presentation, we report on our synthetic studies on 15-*epi*-enigmazole A and its derivatives.

Macrolactone **2** was synthesized from benzoate **1** by means of our second-generation synthetic strategy. After a four-step sequence of manipulations, ketone **3** was reduced with NaBH₄ to deliver alcohol **4** as a single stereoisomer. Additional six-step sequence provided 15-*epi*-enigmazole A.

Keywords : Macrolide; Marine natural products; Total synthesis ; Tetrahydropyran; Structure-activity relationship

Enigmazole A はパプアニューギニア諸島沿岸に生息する海綿 *Cinachyrella enigmatica* から単離されたマクロリド天然物である。本天然物は NCI のヒトがん細胞パネルにおいて強力な増殖阻害活性を示したが、その詳細な構造活性相関は明らかにされていない。本研究では 15-*epi*-enigmazole A とその誘導体に着目した合成研究を行ったので、その詳細を報告する。

当研究室が開発した第二世代全合成戦略²⁾に従い、ベンゾアート **1** から **3** 工程でマクロラクトン **2** を得た。続く 5 位の立体選択的還元、保護基の着脱、15 位の酸化を経てケトン **3** へと誘導後、NaBH₄還元にてアルコール **4** を高立体選択的に得た。最後に、リン酸基の導入を含む数段階の官能基変換にて 15-*epi*-enigmazole A の全合成を達成した。現在、詳細な立体配座解析および生物活性評価を行っている。



1) N. Oku, K. Takada, R. W. Fuller, J. A. Wilson, M. L. Peach, L. K. Pannell, J. B. McMahon, K. R. Gustafson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10278. 2) 増田泰誠, 須貝智也, 不破春彦, 日本化学会第101 春季年会, A09-2am-15.