

令和3年9月20日	発表者 久保田 貴
【Journal】 <i>Org. Lett.</i> 2016 , <i>18</i> , 5768-5770.	
【Title】 Total synthesis of nannocystin A.	
【Affiliation & Authors】 Tianjin Key Laboratory of Molecular Drug Research, Nankai University Zhantao Yang, Xiaolong Xu, Chun-Hua Yang, Yunfeng Tian, Xinyi Chen, Lihui Lian, Wenwei Pan, Xuncheng Su, Weicheng Zhang, and Yue Chen	
【Abstract】 微生物の二次代謝産物は、抗生物質や抗がん剤などの化学療法への応用が期待されている。近年、粘液細菌である ST201196 と MB1016 から α,β -epoxyamide 構造を持つ 21 員環構造を有し、9 つの不斉中心と 2 つの連続した E 型 alken が存在する nannocystin A が単離された。先行研究において、nannocystin A は乳がんや卵巣がんなどのがん細胞株に対して細胞増殖阻害活性を示した。また、薬剤耐性細胞株 (MDA-A1) に対し、抗がん薬の docetaxel と比較して大きく活性が向上した ($IC_{50} = 12$ nM vs. 570 nM)。また HIP 法で nannocystin A の標的が翻訳伸長因子 (eEF1a) だと判明し、どの構造が活性に寄与するのかが解明されていない。そこで筆者らは、効率的な nannocystin A の全合成を検討した。 5 つのユニット (3~7) から大環状化前の前駆体 2 を合成後、Mizoroki-Heck reaction を介する合成を考えた。最初に vinyl iodide 構造を含む epoxide 構造 3 の合成を検討した。enoether 8 と aldehyde 21 との Mukaiyama aldol reaction、Meerwein 試薬による水酸基のメチル化、ボラン錯体による amide の還元のものち allyl alcohol 11 の Sharpless oxidation で epoxide 3 を得た。 次に <i>N</i> -Boc-3-hydroxy- <i>D</i> -valine 6 と homoallylic phenyl alcohol 7 とのエステル縮合を試みたが、phenyl 基の立体障害により縮合できなかった。そこで 6 と 7 に対し Mitunobu reaction を検討したところ、高収率で化合物 15 を得た。さらに、 <i>N</i> -methyl- <i>L</i> -isoleucine 4 、3,5-dichloro- <i>D</i> -tyrosine 5 の縮合で dipeptide 19 を得た。次に、epoxide 3 と化合物 15 を縮合し、nannocystin A 前駆体 2 の合成を試みたが、高い epoxide の反応性により開環が問題視された。そこで化合物 3 と 19 に対し、HATU による amide condensation を検討することで化合物 20 を得た。さらに、化合物 20 と 15 の amide condensation で nannocystin A 前駆体 2 を得た。続く分子内 E-選択的 Mizoroki-Heck reaction により nannocystin A の全合成を達成した (総収率 = 4.1%)。本研究により確立された全合成ルートを用いて、がん細胞株に対してさらに細胞増殖阻害活性の強い抗がん剤リード化合物の合成および生物学的評価による構造の活性の起因性の解明に期待される。	