

# 超活性抗腫瘍性海洋天然物の全合成研究

## Synthetic Studies on Ultrapotent Antitumor Marine Natural Products

中央大学 不破 春彦

人類の長い歴史の中で、漢方薬をはじめとして、動植物の二次代謝産物は疾病の治療や健康の増進に役立てられてきた。20世紀後半からは、海洋生物の二次代謝産物である海洋天然物が、新奇な医薬資源として興味を集めている。実際に、海洋天然物を構造基盤とする初の抗悪性腫瘍薬としてハラヴェンが上市され、話題となった。

海洋天然物には特異な構造と強力な生物活性を有する化合物が見いだされており、これら化合物は従来にはないメカニズムで生物活性を発現することが期待される。したがって、海洋天然物は天然物創薬の可能性を拓げる重要な役割を担っている。しかし、海洋天然物の多くは生産生物から極微量しか得られず、物質供給基盤が脆弱である問題を抱えている。さらに、多官能性で複雑な海洋天然物そのものを意のままに分子変換することは、先進的な有機化学を用いても困難である。このことは近年進歩が目覚ましい薬物送達技術を応用するにあたってはボトルネックとなる。このような背景から、海洋天然物を構造基盤とする天然物創薬には、天然物およびその人工改変体を効率的かつ柔軟に取得できる全合成法の開発が不可欠となっている。

本研究は、海洋放線菌 *Micromonospora* 属から単離・構造決定された **neaumycin B** の全合成を目的とした。本天然物の平面構造は二次元 NMR 解析により決定され、立体配置は生合成遺伝子クラスター情報と *J* 値および NOE/ROE 相関に基づく立体配座解析により帰属された<sup>1</sup>。Neaumycin B は、スピロアセタールを含む複雑な 28 員環マクロリド骨格を有し、全合成のターゲットとして挑戦的である。また、本天然物はヒト脳腫瘍細胞株 U87 に対しフェムトモル濃度で選択的な毒性を示し、その選択性はヒト卵巣がん細胞株 SK-OV-3、ヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 およびヒト結腸腺がん細胞株 HCT116 に対しそれぞれ約 200、77,000、60,000 倍であることから、その活性発現機構にも興味を持たれる化合物である。本発表では、当研究室が独自に開発したタンデム反応を基盤とするポリオール構築法を基盤とした、neaumycin B の南半球鎖式部分の立体選択的合成について、その詳細を報告する<sup>2</sup>。

### 【参考文献】

- M. C. Kim, H. Machado, K. H. Jang, L. Trzoss, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10775–10784.
- H. Takeshita, T. Sugai, H. Fuwa, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 6787–6799.