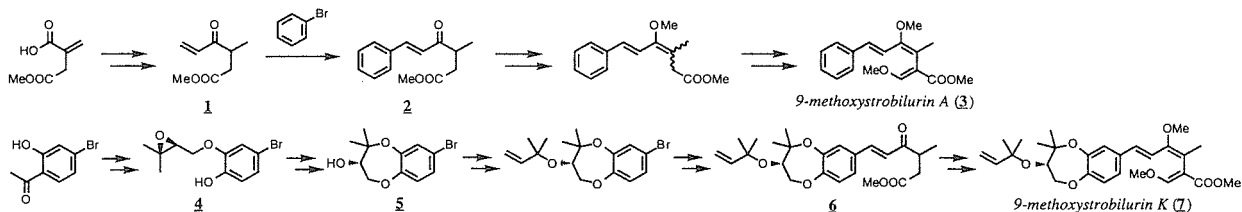


東理大・薬 〇長沢 考・小竹 智也  
内呂 拓実・小林 進

【目的】 Strobilurin, Oudemansin等の  $\beta$ -methoxyacrylate類(MOAs)は、細胞内ミトコンドリア内膜中の呼吸鎖電子伝達系を阻害することにより強い抗菌作用を発現することが知られており、既にその誘導体は農業用殺菌剤として広く利用されている。

一方、1995年にAnkeらのグループにより、strobilurin骨格中の9位にメトキシ基を有する9-methoxystrobilurin AおよびKが単離・構造決定され、これらの化合物が幅広い種類の真菌に対する強い抗菌作用のみならず、ヒト由来の腫瘍細胞に対する強力な増殖抑制作用を示すことが報告された。そこで我々は、未だ合成が報告されていない9-methoxystrobilurin類の効率的な合成法を開発し、さらにこの方法を利用して芳香環上の側鎖部位の構造活性相関研究を展開することにより、さらに強力な生物活性を有する新規化合物を得ることを目的として研究を行っている。

【実験】 芳香環上の側鎖部位の構造活性相関研究を念頭に置いた収束型の合成ルートによる9-methoxystrobilurin A および Kの全合成について検討した。



【結果】 イタコン酸モノメチルエステルを出発原料としてビニルケトン **1**を効率よく得る手法を確立した。これとプロモベンゼンとのHeck反応によりエノン中間体 **2**を合成し、酸性条件下でのメチルエノールエーテル化および光異性化反応を経て9-methoxystrobilurin A (**3**)の初めての全合成を達成した。続いて9-methoxystrobilurin Kの芳香環部位である1,5-benzodioxepinの合成について検討し、Sharplessの不斉エポキシ化反応を含む数段階の行程により得られたキラルなエポキシフェノール **4**に触媒量の塩化スズ(IV)をエーテル中で作用させる環化反応により、光学的に純粋な1,5-benzodioxepin-3-ol **5**を合成することができた。このアルコールに嵩高いエーテル側鎖を導入し、さらに **2**の合成の際と同様なHeck反応を行なうことによりエノン中間体 **6**へと誘導した。酸性条件下でのメチルエノールエーテル化は側鎖部位の分解を伴うため困難であったが、この問題はカルボン酸由来のジアニオンを経由するダブルメチル化反応により解決できた。更に数工程を経て9-methoxystrobilurin K (**7**)の全合成を達成することができた。現在、芳香環上の側鎖部位の構造活性相関について検討している。