

31-1093

非直結型 Bis-THF アセトゲニン Bullatanocin アナログの合成とミトコンドリア Complex I の阻害活性評価

○今野 博行¹, 野坂 和人¹, 赤路 健一¹, 藤井 信孝², 三芳 秀人³, 真壁 秀文⁴ (¹京都府医大院,²京大院薬,³京大院農,⁴信州大院農)

【目的】アセトゲニンはポリケチドに属する化合物群であり、中央のテトラヒドロフラン部分に末端ラクトンが直鎖炭素鎖でつながれた構造をもつ。これらはミトコンドリア Complex I で行われる電子伝達系を強力に阻害する事が知られており、抗腫瘍活性、細胞毒性など多岐にわたる生物活性を示す。我々は構造活性相関研究を通じて活性発現に必要な最適構造の探索を行ってきた。最近三芳らはミトコンドリア Complex I の阻害に直結型 Bis-THF アセトゲニン Bullatacin アナログ類の末端ラクトンが必須ではないことを報告している。¹⁾ 今回、末端ラクトンを持たずテトラヒドロフラン環同士が連結していない非直結型 Bis-THF アセトゲニン Bullatanocin アナログを合成し、その生物活性を評価したので報告する。

【方法と結果】対称性のある構造をデザインする事によって、簡便な合成ルートの開発を目指した。muricatacin より、数工程で末端にオレフィン基を有するテトラヒドロフラン化合物に導き、クロスマタセシス反応を用いることによって2量化させ、Bullatanocin アナログに導いた。合成中間体を含めた化合物群のミトコンドリア Complex I 阻害能を調べたところ、Bullatacin アナログ類には及ばないものの、IC₅₀ = 90 nM 程度の阻害能を有することがわかった。このことからラクトンを持たない非直結型アセトゲニンでもミトコンドリア Complex I の電子伝達系を阻害しうることがわかった。

1) Miyoshi, H. *et al. Biochemistry* **2004**, *43*, 3651-3658.

