

29M-am03

Palmerolide A の合成研究

○河西 昭典¹, 相原 義之¹, 佐々木 羽玲¹, 朝比奈 彩¹, 村田 武士², 岩田 想³, 稲井 誠¹, 浅川 倫宏¹, 濱島 義隆¹, 菅 敏幸¹(¹静岡県大, ²千葉大院理, ³京大院医)

【目的】 Palmerolide A (**1**) は南極近海に生息するホヤ *Synoicum Adareanum* より単離された海洋マクロライド (B. J. Baker *et al.* *JACS* **2006**, 5630) であり、強力な V-ATPase 阻害活性を有していることから、抗がん剤や骨粗鬆症治療薬のリード化合物として期待されている。我々は生物活性の発現機構を、分子レベルで解明することを目的とし、類縁体合成も視野に入れた **1** の合成法開発に着手した。

【方法・結果および考察】 本合成計画では極性官能基である側鎖の導入は環構築後に行うこととし、エナミドの合成等価体として不飽和ニトリルを設定した。さらに、20 員環部は同程度の分子量を持つ3つのフラグメントへと分割し収束的に構築することとした。まず、独自に開発したルートに従い合成した2つフラグメントを Stille カップリングにより連結を行い、別途合成したカルボン酸と縮合させ、環化前駆体 **2** を合成した。続いて、鍵となる大員環構築では岸、難波によって報告されている条件 (Y. Kishi *et al.* *JACS* **2005**, 15382) を用いることで、高希釈条件を必要とせず、20 員環マクロラクトン骨格の構築に成功した。現在は、ニトリル基の加水分解によるアミド **3** の合成まで達成しており、今後は Hofmann 転位によるイソシアネートを經由したエナミド側鎖の構築、及びカルバモイル基の導入を経て **1** の収束的全合成を達成する予定である。

