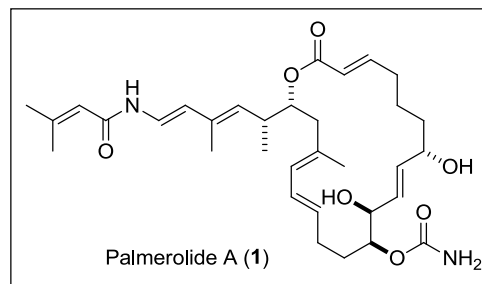


パルメロライド A の合成研究

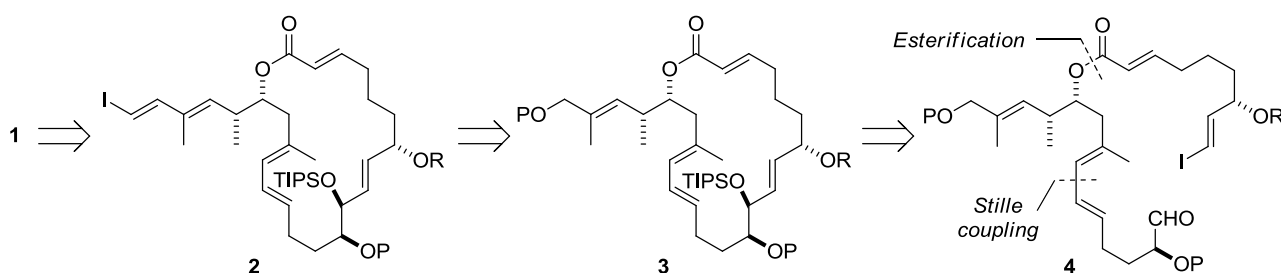
静岡県大薬¹、千葉大院理²、京大院医³ ○河西 昭典¹、相原 義之¹、佐々木 羽玲¹
朝比奈 彩¹、森兼 悠太¹、村田 武士²、岩田 想³、稲井 誠¹、浅川 倫宏¹
濱島 義隆¹、菅 敏幸¹

【背景】パルメロライド A (**1**) は 2006 年、南極近海に生息するホヤ *Synicum Adareanum* より単離された海洋マクロライド¹⁾である。**1**は強力な V-ATPase 阻害活性を有していることから、その関連疾患である骨粗鬆症やガンの治療薬のリード化合物として期待されているが、その詳細な阻害機構については解明されていない。そこで著者は、本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。



【逆合成解析】極性官能基であるエナミド側鎖及びカルバモイル基の導入は合成の終盤に行うこととし、エナミドの構築法として、Buchwald カップリング²⁾を適用することとした。鍵となる 20 員環マクロラクトン骨格の構築には、近年難波、岸によって報告された Ni/Cr カップリング反応の改良法³⁾を適用することとし、その環化前駆体として **4** を設定した。本反応は、官能基許容性に優れているのみならず、大員環構築に必須とされる高希釈条件を必要としないという利点があり、これにより本合成の効率化が図れると考えた。また、その前駆体となる **4** は、同程度の分子量から成る三成分へと分割し、それぞれ合成したユニットをカップリング反応に続く縮合により、収束的に構築することとした (Scheme 1)。

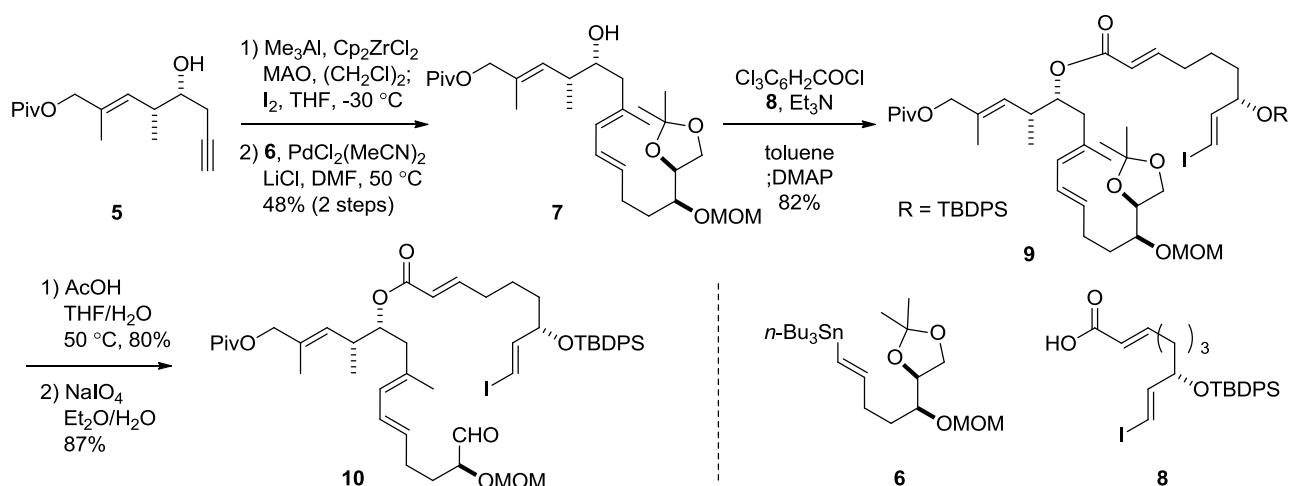
Scheme 1



【方法・結果および考察】プロリン触媒を用いた不斉アルドール反応を鍵とし合成したアルキン **5** に対して、カルボアルミニウム化反応に続く、ヨウ素化を行いビニルヨージドへと変換した。この際、種々検討の結果、メチルアルミノキサン (MAO) を添加することで反応効率を大幅に改善することができた。得られたビニルヨージドは精製することなく、別途合成したビニルスタナン **6** と Stille カップリングを行い **7** へと変換し、次いでカルボン酸 **8** との縮合により **9** とした。三成分の連結ができたので、続いて温和な酸性条件下アセトニドの除去を行った後、過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ環化前駆体 **10** へと導いた (Scheme 2)。

次に、鍵反応として分子内 Ni/Cr カップリング反応を用いた 20 員環マクロラクトン骨格の構築を検討した。岸、難波らの方法を参考に検討を行った結果、溶媒として THF を用いたときに最も良いジアステレオ選択性

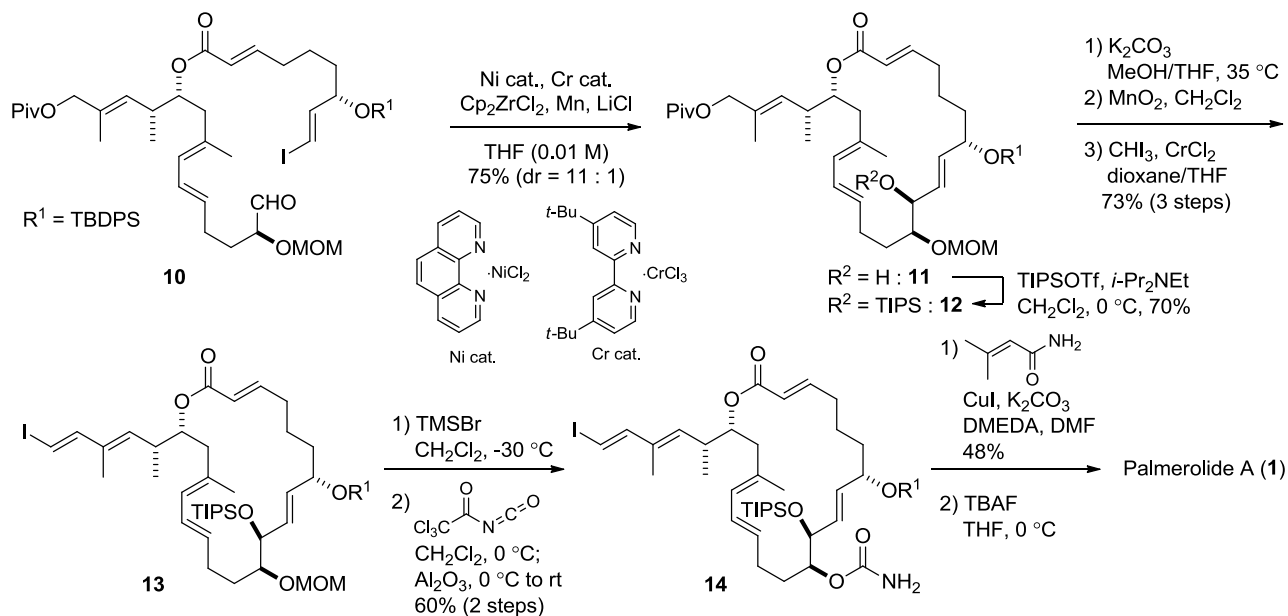
Scheme 2



かつ高収率にて目的とする環化体 **11** を得ることができた。また、比較的高濃度においても二量化体は観測されないことから既知法に比べ大量スケールでの合成が可能であると考えられる。

環構築ができたので残るは側鎖の導入のみとなる。まず、生じた水酸基を TIPS 基にて保護し、次いで Piv 基の除去、酸化に続く高井反応によりビニルヨージド **13** へと変換した。次に、MOM 基を選択的に除去後、カルバモイル化を行い **14** とした。最後に、対応するアミドとの Buchwald カップリングによりエナミド部を構築後、シリル基の除去を行うことでパルメロライド A (**1**) の全合成を達成した (Scheme 3)。

Scheme 3



【参考文献】

- 1) Diyabalanage, T.; Amsler, C. D.; McClintock, J. B.; Baker, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5630.
- 2) Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667.
- 3) Kishi, Y.; Namba, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15382.