

|      |                   |
|------|-------------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進 独創・先進的研究 |
|------|-------------------|

|       |                                 |       |         |    |       |
|-------|---------------------------------|-------|---------|----|-------|
| 研究テーマ | 医薬品のリード化合物として期待されるロバタミド A の合成研究 |       |         |    |       |
| 研究組織  | 代表者                             | 所属・職名 | 薬学部・准教授 | 氏名 | 稲井 誠  |
|       | 研究分担者                           | 所属・職名 | 薬学部・教授  | 氏名 | 濱島 義隆 |
|       |                                 | 所属・職名 |         | 氏名 |       |
|       |                                 | 所属・職名 |         | 氏名 |       |
|       | 発表者                             | 所属・職名 | 薬学部・准教授 | 氏名 | 稲井 誠  |

### 講演題目

医薬品のリード化合物として期待されるロバタミド A の合成研究

#### 研究の目的、成果及び今後の展望

プロトンポンプは、ATP を利用して生体内の  $H^+$  イオンを能動輸送し、生体膜の内外に膜電位やプロトン勾配を作り出す酵素の総称である。近年、その一種である V-ATPase の過剰発現が、骨粗鬆症やメラノーマなどの疾患に深く関わっていることが明らかとされ注目が集められている。同酵素は、不安定な膜貫通型の巨大複合タンパク質であると共に、プロトンポンプとして働く際に複合構造の一部が回転するため、単独での X-線による結晶の構造解析が非常に難しい。この問題を解決する手法として阻害剤との共結晶による X 線結晶構造解析に期待が寄せられおり、高活性な V-ATPase 阻害剤の創出・供給が強く求められている。顕著な V-ATPase 阻害活性を有する化合物として海洋性マクロライド天然物が知られており、中でもロバタミド A (1) は特に強い阻害活性 ( $IC_{50} = 1.6 \text{ nM}$ ) を示す。本研究では 1 は、構造活性相関研究を目指し、その全合成を検討した。

実際の合成では、ベンジルブロミド 3 とオレフィン 2 を右田-小杉-Stille カップリングにより連結しサリチル酸誘導体 4 を合成した後、 $\alpha$ -ヒドロキシエステル 5 を DCC により縮合し酸化を種々の変換を経て環化前駆体 6 へと導いた。得られた 6 に対し鍵となる Ni/Cr カップリング反応の条件に付すことで、望みの 15 員環ラクトン 7 を高ジアステレオ選択的 ( $dr = >10:1$ ) に合成した。続いて、7 の 2 級水酸基を保護した後、PMB 基を除去し、アルデヒド 8 へと変換した。ヨードアルケン部を構築後、別途調製したアミド 10 を Buchwald カップリングの条件によりエナミド側鎖を導入し 1 保護体 11 を合成した。<sup>4)</sup> 今後は 2 つの保護基を除去することで、1 の全合成を達成する予定である。

