

14 Palau'amine をリードとした新規免疫抑制化合物の創製研究

難波 康祐

Palau'amine は非常に優れた免疫抑制活性を示すものの、その極めて複雑な化学構造ゆえに、実用化はもとより機能解明に必要な最低量の供給も覚束ない現状があった。そこで本研究では palau'amine の免疫抑制機構の解明および新規リード化合物の創製を目指した全合成研究に取り組んだ。すなわち、後のプローブ化や構造活性相関研究を視野に入れ、palau'amine の基本骨格となる ABDE 環を構築した後に官能基変換による全合成を試みた。

市販のシクロペンテンオンを出発原料とし、独自に開発した触媒的オレフィン環化反応を *N,N*-アシルトシルヒドラジドに適用することで、C16 位含窒素 4 置換炭素を構築すると共に、二つの窒素原子を分子内に組み込んだ。ついで、側鎖を導入した基質を強塩基で処理することで、二つの窒素原子を切り離しながら二つの環構造 (BD 環) を構築した。これにより、基本骨格となる ABDE 環の構築に成功した。ついで CF 環の構築と各種官能基変換により palau'amine の全合成 (第一世代) を達成し、その免疫抑制活性を確認した。

第一世代全合成では非常に多くの工程数を必要としており、機能解明研究を円滑に進めるためには更なる工程数の短縮化が求められた。そこで、C 環グアニジノ基を導入したモデル基質を合成し、このものが第一世代の 5, 5-トランス環構築反応に適用可能であることを明らかにした。これにより、palau'amine 合成の大幅な工程数短縮が今後期待できる。

著者らによる palau'amine 第一世代全合成と第二世代合成研究

