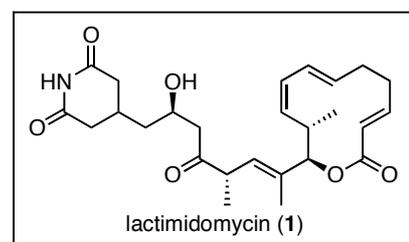


Lactimidomycin の全合成研究

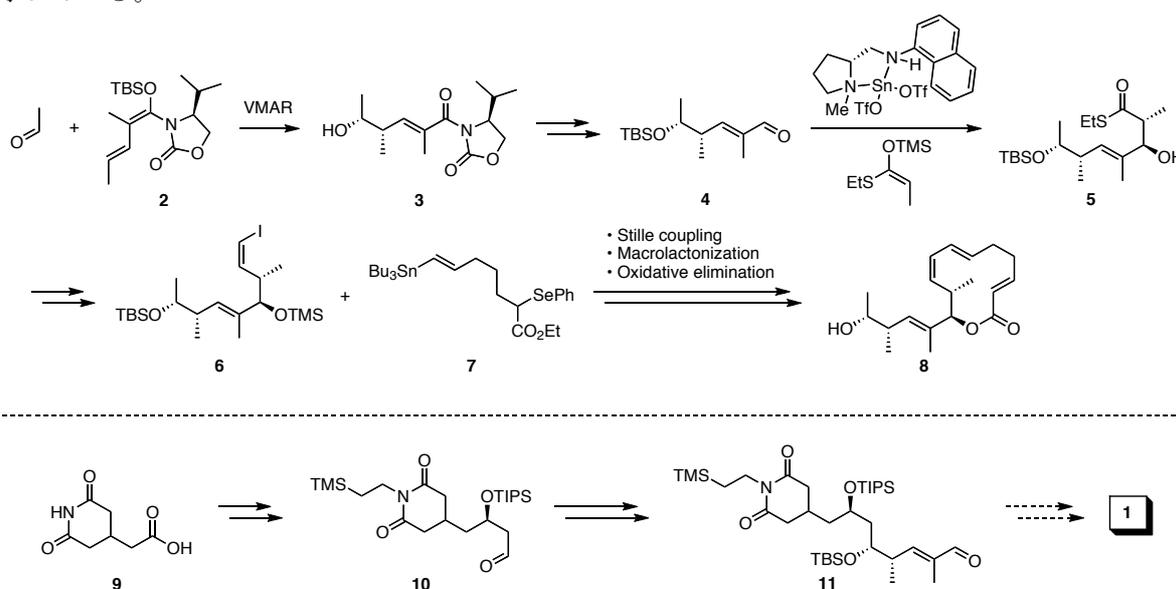
東北大院農・生物産業創製

○永沢友裕、桑原重文

Lactimidomycin (**1**)は、1992年 Sugawara らによって放線菌 *Streptomyces amphibiospotus* R310-104 より単離・構造決定されたグルタリイミド系マクロライドであり、各種癌細胞に対して強力な細胞毒性を示す¹⁾。また、ヒト由来癌細胞 MDA-MB-231 に対して IC₅₀ 0.6 nM という極低濃度でその転移を阻害することから新規抗癌剤リード化合物として期待される²⁾。今回我々は、**1** の全合成および構造活性相関の解明を目的として研究を行った。



Acetaldehyde と **2** との遠隔不斉誘導反応³⁾、続く不斉補助基の除去を経て不飽和アルデヒド **4** を得た。**4** より光学活性ジアミン触媒を用いた不斉向山アルドール反応⁴⁾、およびその後の官能基変換によってビニルヨージド **6** を高立体選択的に合成した。**6** と別途調製したスズフラグメント **7** とを Stille カップリングにより連結した後、マクロラクトン化と酸化的な二重結合の導入によって lactimidomycin の基本骨格の構築に成功した。現在この知見をもとに、文献既知のカルボン酸 **9** から数工程で導いたアルデヒド **11** より lactimidomycin (**1**)への変換を検討している。



1) Sugawara, K.; Nishiyama, Y.; Toda, S.; Komiyama, N.; Hatori, M.; Moriyama, T.; Sawada, Y.; Kamei, H.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1433.

2) Ju, J.; Rajski, S. R.; Lim, S.-K.; Seo, J.-W.; Peters, N. R.; Hoffmann, F. M.; Shen, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1370.

3) Shirokawa, S.-i.; Kamiyama, M.; Nakamura, T.; Okada, M.; Nakazaki, A.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604.

4) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247.