

**【目的】** 本研究の合成標的である Dityromycin (1) は、1977 年に北里研究所の大村らによって放線菌 *Streptomyces* sp. AM-2504 株より単離された中分子天然物である。構造的特徴として 1 は、イソジチロシン型環状トリペプチド構造とデヒドロイソロイシン酸化型異常アミノ酸を含む大環状デカペプチドである。単離から 45 年が経過した現在もなお、本化合物の絶対立体構造の決定はなされていない。また、その生物活性として 1 は、偏性好気性、嫌気性菌に対し、70S リボソーム内 S12 タンパクと結合することで、翻訳伸長因子 EF-G とのタンパク質間相互作用 (PPI) を阻害する。そこで我々は 1 の新規 PPI 阻害剤としての開発を目指し、1 の誘導体創製を指向した全合成経路の確立および全合成的アプローチによる絶対立体構造の決定を行うこととした。

**【方法】** 1 の全合成を目指すにあたって、のちの効率的な誘導体ライブラリー創製を可能とする収束的な逆合成を立案した (下図)。すなわち 1 を大きく 3 つのフラグメント、Northern part (2)、Southern part (3)、Eastern part (4) に分割し、それぞれの合成経路を確立し終盤にて結合させることによって全合成を目指すものである。これにより、構造、官能基変換を施した各々のフラグメントを組み合わせることによって多様な誘導体合成が迅速に実現できると考えた。

**【結果】** 先に示した逆合成に従って、フラグメント 2、3、4 のグラムスケール合成にも許容な合成経路を確立し、各フラグメント 2、3、4 を大量合成し、全てを連結したデカペプチドの合成まで達成した。現在、我々は 6 における保護基の除去およびマクロ環化を行う検討を行っており、残り数工程にて 1 の全合成を達成する予定である。

Dityromycin (1) の合成戦略

