

新規抗がん剤リード化合物 Strongylophorine 類縁体の合成研究

(横浜市大院) ○内山大貴、石川裕一、及川雅人

Strongylophorine 類は海綿 *Petrosia (Strongylophora) strongylata* より単離された多環性化合物群であり、興味深い生物活性を持つことが報告されている¹⁾。例えば、strongylophorine 2 および 8 (Fig. 1) は低酸素誘導因子 (HIF-1) の活性化経路を阻害する²⁾。HIF-1 はがん細胞において低酸素環境下で活性化し、がん進行に関与する血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の発現を誘導する。したがって HIF-1 の活性化阻害剤は抗がん作用を示すことが期待されており、現在、HIF-1 をターゲットとした新規薬剤の開発が望まれている。しかしながら、strongylophorine 類がどのようなメカニズムで阻害活性を発現しているかは未だ解明されておらず、このように特異な活性を持つ一方で、その研究例はごくわずかであることから、本研究では生物活性の作用機構の解明と構造活性相関を明らかにすることを旨とし、strongylophorine 類縁体の合成研究を行うこととした。

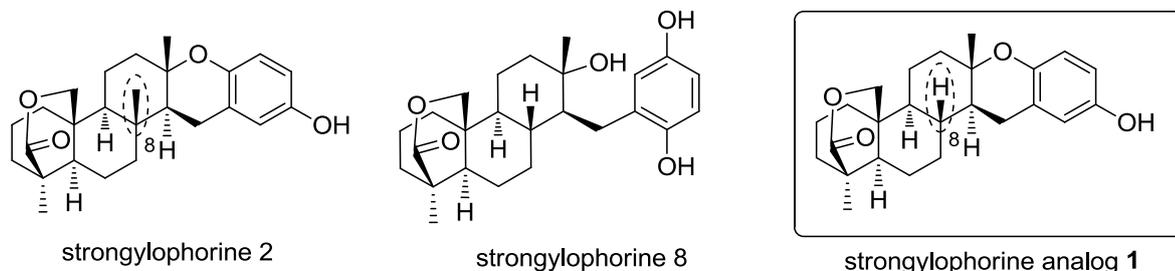
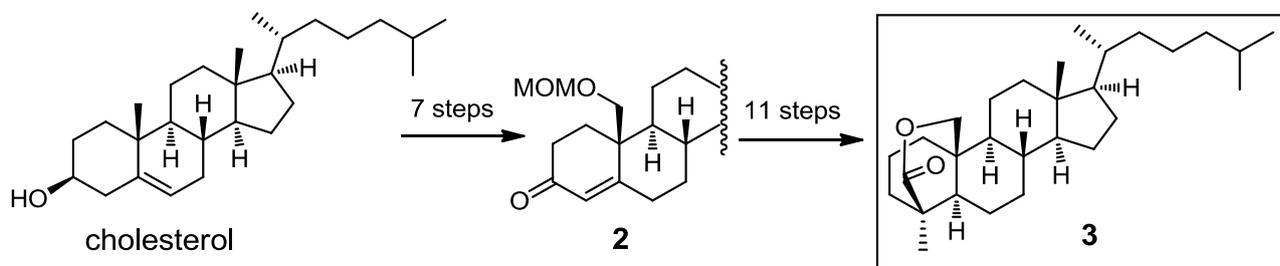


Fig. 1

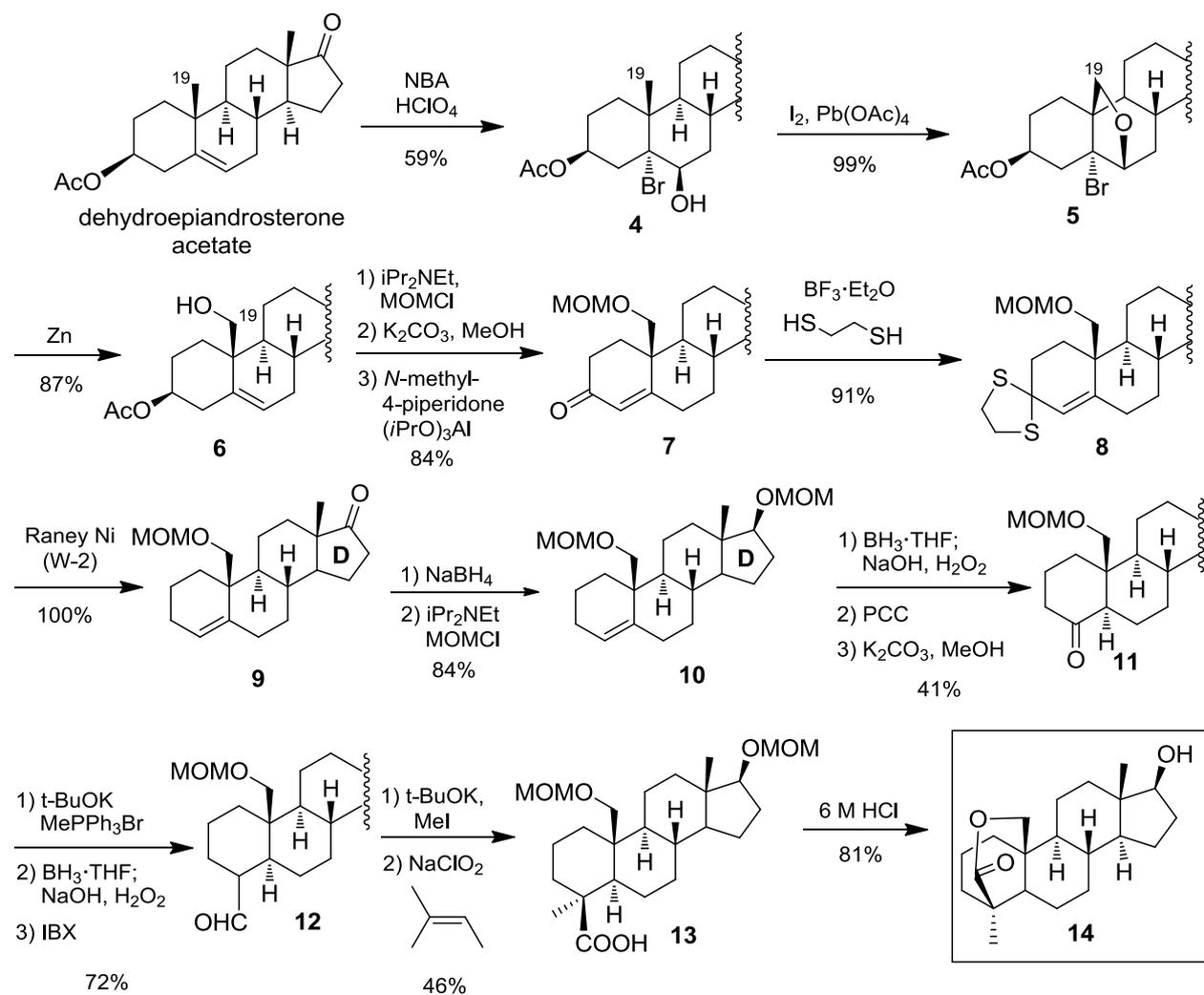
本研究における最終標的化合物として strongylophorine analog 1 を設定した (Fig. 1)。この analog は天然物である strongylophorine 2 の 8 位メチル基を除去したものであり、天然物に比べ簡便に合成できると期待され、構造上に大きな差異はないため、その構造活性相関の解明に有効であると考えている。この 1 の合成においては、その特徴的なラクトン環の構築が鍵反応となる。そこで、出発原料を cholesterol としたモデル実験を行い、18 段階の反応を経て、ラクトン体 3 を得ることに成功した (Scheme 1)³⁾。



Scheme 1

○うちやま だいき、いしかわ ゆういち、おいかわ まさと

以上のモデル実験での結果を踏まえ、最終標的化合物である **1** の合成に着手した (Scheme 2)。出発原料には市販の **dehydroepiandrosterone acetate** を用いることとした。モデル実験と同様に、はじめに **19** 位への酸素官能基の導入を行うため、ブromoエーテル環を構築し **5** を得た。続いて還元的な開環を行い、保護基の変換と **Oppenauer** 酸化によって重要中間体であるエノン **7** へと導いた。次にエノンのカルボニル基のみを選択的に還元するため、一度チオアセタール化を行った後に、ラネーニッケルによる脱硫を経て、オレフィン **9** を得た。**D** 環部のケトン還元・保護し、ヒドロホウ素化及び酸化によってケトン **11** へと導いた。ラクトン構築のための増炭を **Wittig** 反応によって行った後、段階的な酸化によってラクトン前駆体にあたるカルボン酸 **13** を得た。最後に、塩酸で2つのメトキシメチルエーテルの脱保護とラクトン化を一挙に行い、ラクトン中間体 **14** を全 **19** 段階、収率 **4%** で得る事に成功した。現在は **14** から **1** の合成に向け検討を行っている。



Scheme 2

- 1) Braekman, J. C.; Daloze, D.; Hulot, G.; Tursch, B.; Declercq, J. P.; Germain, G.; Van Meerssche, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 917.
- 2) Mohammed, K. A.; Jadulco, R. C.; Bugni, T. S.; Harper, M. K.; Ireland, C. M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1402.
- 3) 第 65 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 要旨集