

新規抗がん剤創製を指向した
Strongylophorine アナログの合成研究

(横浜市大院生命ナノ)○白澤卓也、内山大貴、及川雅人、石川裕一

がん細胞において低酸素誘導因子 (HIF-1) は低酸素環境下で活性化を受け、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。HIF-1 活性化の阻害剤抗がん作用を示すことが期待されており、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。そのような状況の中で、海綿 *Petrosia (Strongylophora) corticana* より単離された strongylophorine 2 および 8 (Fig. 1) は HIF-1 の活性化経路を阻害することが見出された¹⁾²⁾。しかしながら、その研究例はごく僅かであることから、具体的に 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いない。

そこで本研究では、このような特異な生物活性の発現機構の解明と構造活性相関を明らかにすることを目指し、strongylophorine 類縁体の合成研究を行うこととした。

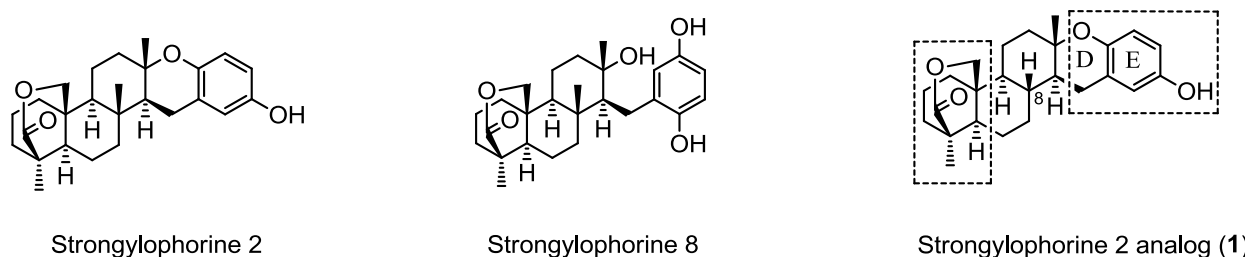
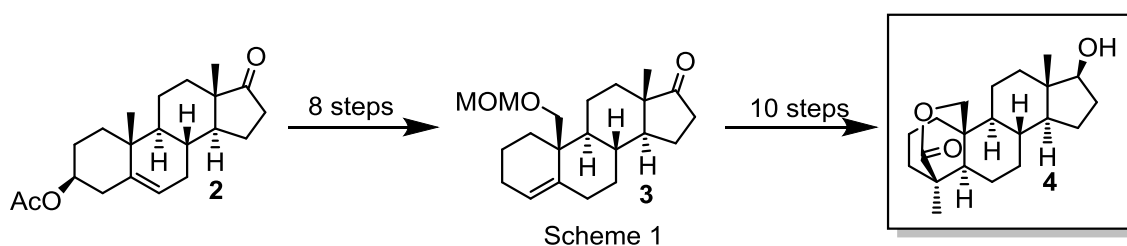


Fig.1

本研究における最終標的化合物としては天然物である strongylophorine 2 の 8 位のメチル基を除去した strongylophorine 2 analog (1) を設計した (Fig.1)。この analog (1) は天然物に比べ比較的簡便に合成できると期待され、構造的に大きな差異はないと考えられることから、天然物の生物機能解明に有効であると考えた。

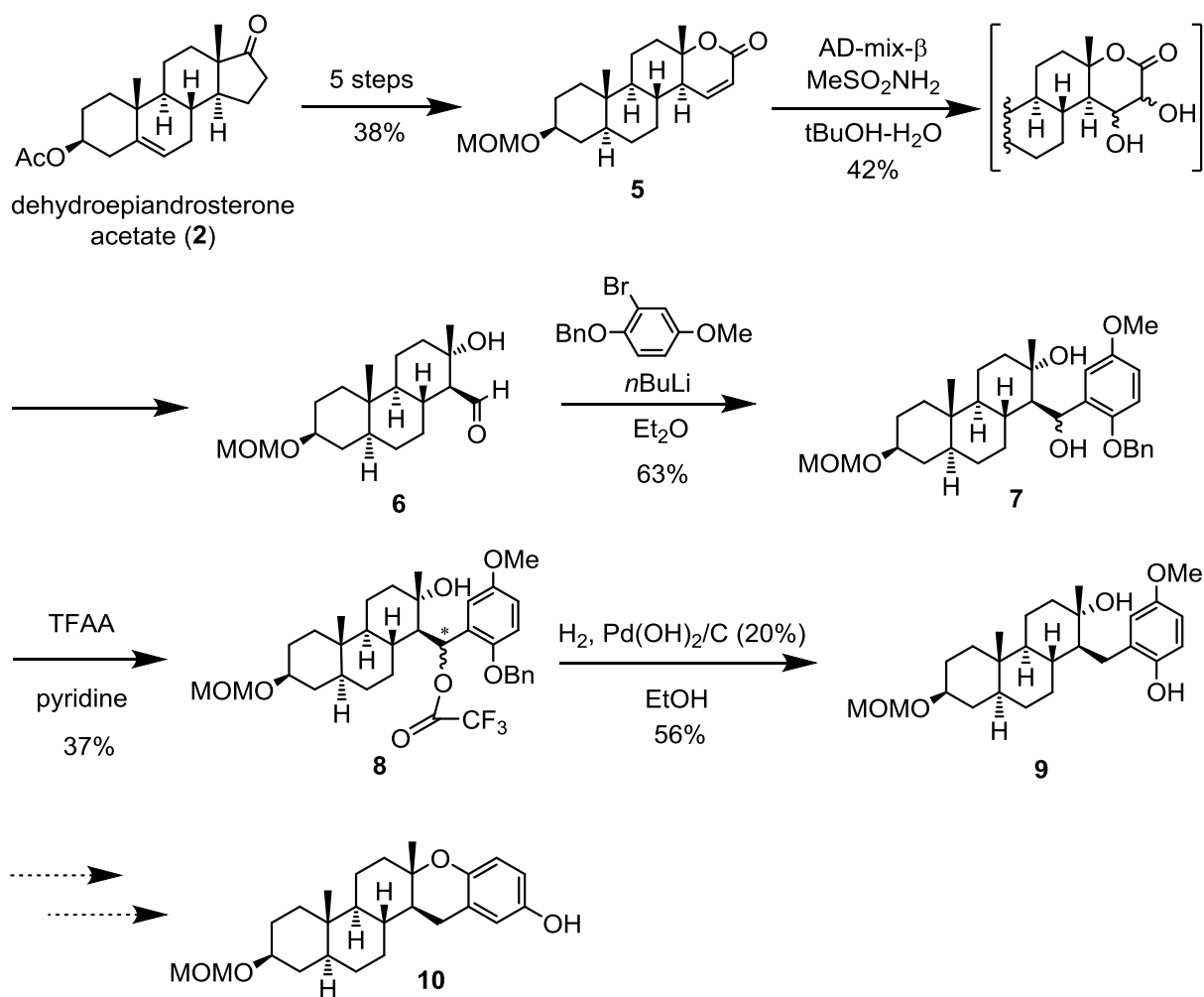
Analog (1) の合成戦略として、特徴的なラクトン環を構築したのちに、D,E 環を構築するというルートを考えて。

そして dehydroepiandrosterone acetate(2)を出発原料とし、全 18 段階・総収率 3.9 パーセントでラクトン構造を持つ重要中間体(4)を合成することに我々はすでに成功している (Scheme 1)。



しらすわ たくや、うちやま だいき、おいかわ まさと、いしかわ ゆういち

今回は D,E 環部の構築方の確立を目指し、出発原料に **2** を用いたモデル実験を行った (Scheme 2)。まず保護基の変換と Baeyer-Villiger 反応を含む 5 段階の反応を経て不飽和ラクトン **5** を合成した。これに対し AD-mix- β を作用させたところ、最初に生じたジオール体がレトロアルドール反応を受けたと考えられるアルデヒド **6** が 42%の収率で得られた。興味深いことに AD-mix- α では **6** は得られず、基質 **5** は分解するのみであった。次に、得られたアルデヒド **6** に対し、*n*BuLi によってハロゲン-金属交換を行った芳香族化合物とカップリングさせ、アルコール **7** を 63%の収率で得ることに成功した。必要な炭素鎖がそろったので D 環構築を試みた。すなわち、ヒドロキシ基をトリフルオロアセチル化して **8** へと導き、さらに接触水素化に付すことでベンジル基の除去とベンジル位の脱酸素化を一挙に行い化合物 **9** の合成を達成することができた。現在は **9** よりエーテル環の構築について検討を行っており、その結果についても報告したい。



Scheme 2

- 1) Braekman, J. C.; Daloz, 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.