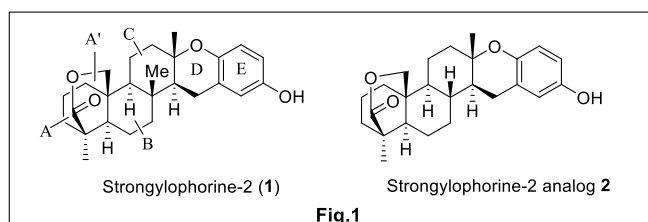


低酸素誘導因子活性化経路阻害剤 strongylophorine アナログの合成研究

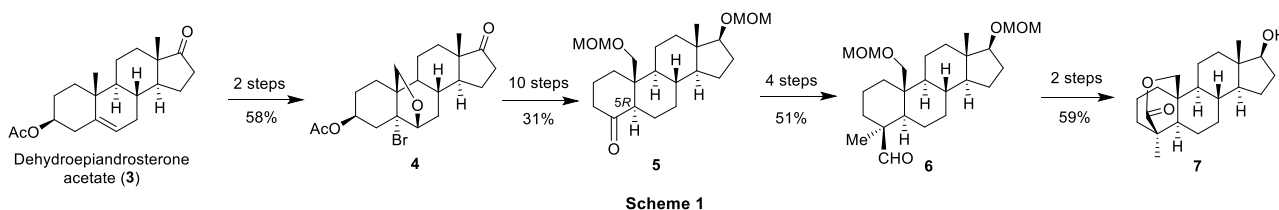
白澤 卓也、内山 大貴、及川 雅人、石川 裕一
(横浜市立大学 大学院生命ナノシステム科学研究科)

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 活性化の阻害剤は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 (**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)}。そこで本研究では、**1** の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、その 8 位メチル基を除去した strongylophorine アナログ **2** の合成研究を行うこととした。

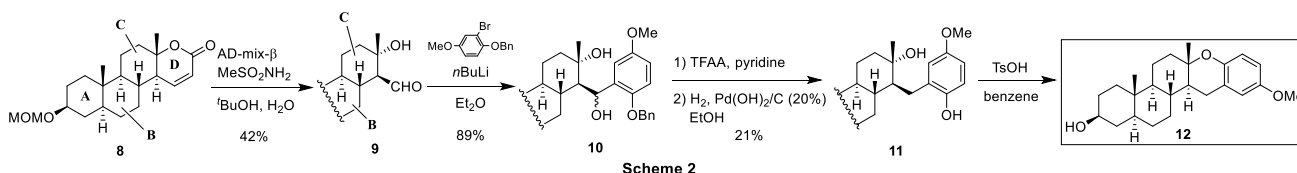
特徴的なラクトン構造 (AA') を合成のラクトンに構築し、終盤に芳香環部 (DE) の導入を行うことで芳香環部に多様性を持たせられる合成ルートを描いた。



ラクトン部の構築を Scheme 1 に示す。出発原料 **3** より 2 段階でブロモエーテル **4** へと導き、これを足掛かりとして 10 段階でケトン **5** を合成した。その後立体選択的にメチル基の導入を行うことで必要な炭素鎖を揃え、18 段階総収率 5.4% でラクトン **7** の構築に成功した³⁾。



芳香環部 (DE) の合成に先立ち **3** を用いてモデル実験を行うこととした (Scheme 2)。5 段階で不飽和ラクトン **8** を合成し、これに対し AD-mix- β を作用させ、アルデヒド **9** を得た。さらにハロゲン-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 **10** を得ることに成功した。続いてヒドロキシ基をトリフルオロアセチル化し、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 **11** へと導いた。続く TsOH によるエーテル環化は、分離不能な 2 種類のジアステロマー混合物を与えた。¹³C NMR による天然物との比較の結果、メジャー成分がよい一致を示した。それらの詳細な構造解析も合わせて発表したい。



- 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.
- 3) Oikawa, Y.; Uchiyama, D.; Shirasawa, T.; Oikawa, M.; Ishikawa, Y. *Tetrahedron Lett.*, published online. (DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.07.067)