

# 固相法を利用したスタチン誘導体ライブラリーの合成研究

(東北大院・薬)

吉田将人、○菊池一輝、土井隆行

天然物が有する骨格や部分構造は自然界によって最適化された構造と考えられ、それらを利用したライブラリー合成は化合物の構造活性相関の解明や新規化合物の探索に重要な要素であると考えられる。抗腫瘍活性などの生理活性を示す天然物にはスタチン誘導体を有する環状ペプチド類が多く含まれており、このことからスタチン部位が活性発現に大きく関与していることが考えられる。つまり、多種多様なスタチン誘導体を調製することにより様々なスタチン含有天然物およびその類縁体が合成可能となり、高活性化合物の探索や構造活性相関の解明を目的とする化学生物学へ応用できると考えた。我々は、スタチン含有天然物誘導体ライブラリーの合成を指向し、固相法による効率的なスタチン誘導体合成法の開発について検討した。

目的とするスタチン誘導体の合成は、多種類の化合物を簡便に取り扱うことのできる固相法を用い、誘導化は溝呂木-Heck 反応および求核剤による固相からの切り出しによって行うことにした。すなわち、固相上に担持されたスタチン誘導体 **1** に対し種々のアリールハライドとの溝呂木-Heck 反応により側鎖に官能基化を施し、続いて求核剤による切り出しを行うことで C 末端を修飾し、望むスタチン誘導体 **3** を良好な収率で合成することに成功した。この際、導入する芳香環上の置換基によらず、固相上において望む溝呂木-Heck 反応が進行することを見出し、ヒドラジンリンカーの酸化、続く求核剤による切り出しによって C 末端も官能基化することのできるスタチン誘導体合成法を開発することに成功した。

