

【目的】 超高齢社会を迎えた日本にとって、加齢により罹患リスクの高まる疾患の克服は急務の課題である。特に、骨に損傷を伴う疾患は、高齢罹患者の治癒実績が低く、患者の QOL を著しく低下させるだけでなく、周囲への影響も甚大である。このため骨喪失疾患治療薬の開発は今後ますます重要となる。骨喪失を伴い、かつ治癒実績の低い悪性腫瘍として多発性骨髄腫がある。本疾患は形質細胞ががん化することで免疫異常を含む様々な症状を呈するが、骨破壊性病変の形成が特徴的である。筆者らは多発性骨髄腫の克服を目指す中で、天然マクロライド LL-Z1640-2 が多発性骨髄腫に対して顕著な治癒効果を示すことを明らかとした。そこで、本化合物を鋳型として多重結合異性体ライブラリーを構築し、骨髄腫細胞を用いた細胞傷害活性を評価した結果、LL-Z1640-2 のファーマコフォアを *cis*-enone から *ynone* へと変換した新規化合物 Ynone-LLZ が有望な生物活性を有することを見出した。本化合物は *in vitro*、*in vivo* ともに有効ではあるものの、その作用メカニズムは親化合物である LL-Z1640-2 とは全く異なることが示唆された。そこで、Ynone-LLZ のケミカルプローブを作製し、pull-down アッセイにより生体内作用標的分子を明らかとすることを計画した。

【方法】 ケミカルプローブには、タンパク精製等に必要アルキルタグを導入する必要がある。そこで、Ynone-LLZ の供給に利用してきた「多様性志向型全合成経路」によるケミカルプローブ合成と、選択的に Ynone-LLZ を合成するための「標的志向型全合成経路」の開発を行った。

【結果】 これまでに開発してきた「多様性志向型全合成経路」の利用を試みたが、鍵反応である閉環メタセシス反応では望まない立体化学を有する化合物しか得られず、Ynone-LLZ のケミカルプローブを合成することはできなかった。そこで、分子内に含まれる二重結合の幾何異性を完全に制御できる「標的志向型全合成経路」を新たに開発することとした。分子間 Heck 反応を鍵反応に用いて市販化合物から数工程で合成したユニット同士の連結を試みたところ、高収率で目的の幾何異性を有するカップリング生成物を得ることができた。さらに、分子内光延反応を活用することで 14 員環マクロライド骨格を構築し、Ynone-LLZ の初の選択的合成経路を確立することに成功した。

Ynone-LLZ ケミカルプローブ合成に向けた標的志向型全合成経路の開発

