

28N-pm04

5 位に脂溶性置換基を有するプロリン型フラレン誘導体の HIV 逆転写酵素阻害活性

○竹内 由紀¹, 高橋 恭子¹, 中村 成夫¹, 増野 匡彦¹(¹慶応大薬)

【目的】当研究室ではこれまでにフラレン誘導体が種々の生理活性を有することを明らかにし、プロリン型フラレン誘導体が HIV 逆転写酵素 (HIV-RT) を阻害することを見出した。中でも **1, 2** の *trans* 体が高い HIV-RT 阻害活性を示し、ドッキングシミュレーションによりこれらの 5 位置換基周辺にバリンなどの脂溶性アミノ酸が存在することが示唆された。そこで様々な疎水性置換基を 5 位に導入したフラレン誘導体 **3~5** をデザイン、合成し、HIV-RT 阻害活性を検討した。

【方法】フラレン誘導体は、対応するアルデヒドとグリシンエチルエステルを用い、アゾメチンイリドの C₆₀ への 1,3-双極子付加反応によりエチルエステル体を合成した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより *cis* 体と *trans* 体に分離精製したのち、カルボン酸体に変換した。

【結果・考察】**1** のイソプロピル基をイソプロペニル基に変換し平面性を増した **3**、*t*-ブチル基に変換し立体障害を大きくした **4**、及び **2** のフェニル基をシクロヘキシル基に変換し嵩高さを増した **5** を合成した。以前の実験結果より、*trans* 体は *cis* 体よりもシリカゲルカラムクロマトグラフィーで早く溶出することがわかっており、各々の *cis* 体、*trans* 体の決定はエチルエステル体の溶出順、さらに ¹H-NMR で見られるピロリジン環の 2 位、5 位水素の特徴的なピークより同定した。また ¹H-NMR、及び TOF-MS により構造決定を行った。現在、これらの誘導体の HIV-RT 阻害活性について検討している。



- 1: R = Isopropyl
- 2: R = Phenyl
- 3: R = Isopropenyl
- 4: R = *t*-Butyl
- 5: R = Cyclohexyl