

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	大腸がん抑制作用を示すジオスゲニンの機能解明を志向した有機合成化学的アプローチ				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	吉村 文彦
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	吉村 文彦

講演題目
テルペン-アルカイドハイブリッド型天然物ハリコニン B の化学合成
研究の目的、成果及び今後の展望 高齢化が進む我が国において、がん罹患者の増加は社会的に大きな問題になっている。がんを克服する最も効果的なアプローチの一つが、「がん予防薬」の創製である。しかし、進展著しいがん治療薬の開発研究と比べると、がん予防薬に関する研究は、標準的な指針や方法論がないため立ち遅れている。これに関連して本学の三好らは、静岡特産ヤマイモの乾燥品であるサンヤクに含まれるテルペン成分ジオスゲニンが、大腸がん発症動物モデル系において顕著な発がん抑制作用を示すことを報告した。本研究は、合成化学的アプローチにより、ジオスゲニンの活性重要部位および発がん抑制機構を分子レベルで解明し、がん予防薬創製のための基礎的指針を得ることを目的とする。 前年度までにジオスゲニンを含むテルペン合成に有用と考えられる、不飽和 Weinreb アミドの分子内共役付加を用いる炭素環形成反応を開発した。今年度は本反応の応用展開をめざし、ジオスゲニンの研究と並行して、テルペン-アルカイドハイブリッド型天然物ハリコニン B (1) の合成研究を行った。 まず市販のイソ酪酸エチル (2) から求核部位としてシアノ基を有する不飽和 Weinreb アミド 3 へ導いた。3 の分子内共役付加は嵩高い塩基 NaHMDS を用いることで高立体選択的に進行し、四級不斉炭素を含む環化体 4 を得た。4 の炭素鎖を伸長して合成したジブromoアルケンをもつ不飽和エステル 5 を Me_2CuLi と処理すると、メチル基の導入に伴い生じた Z 体ビニル銅 6 の分子内共役付加が進行し、二環性化合物 7 が収率よく得られた。ついで、7 に対して Curtius 転位を含む変換を行い、一炭素減反しつつアミノ基を導入した。最後に DNs アミド 8 に対して Ns strategy によりプレニル化された分岐型アミン部位を構築し、ラセミ体のハリコニン B (1) の全合成を達成した(最長直線 18 工程、総収率 5.8%)。 今後は本手法をもとに酸化様式の異なる他のハリコニン類の不斉合成をめざすとともに、ジオスゲニンの合成研究とその発がん抑制機構の分子レベルでの解明にも取り組む予定である。