

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	薬学部・名誉教授	氏名	菅 敏幸
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	稲井 誠
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	大内 仁志
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	吉村 文彦

講演題目	ステロイド系化合物およびテルペノイドの合成に有用な縮環骨格構築法
------	----------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

長寿・高齢化が急速に進むわが国において、がん患者の増加が大きな社会問題になっている。がん克服するための最も効果的なアプローチの一つは「がん予防薬」の創製であるが、その研究は大きく立ち遅れている。これに関連して、本学の三好らは、本県ご当地食材のヤマイモの効能に着目したスクリーニングを行い、ヤマイモの乾燥品であるサンヤクに含まれるステロイド成分ジオスゲニン (**1**) が、大腸がん発症動物モデル系で顕著な発がん抑制効果を示すことを明らかにした。しかし、**1** のがん抑制が脂質代謝改善作用に由来することが示唆されているものの、発がん抑制発現の詳細な作用機序および **1** の活性重要部位は依然として不明である。本研究は、化学合成を基軸とする独自のアプローチにより、**1** の発がん抑制機構の詳細を分子レベルで解明することである。

先に我々は、求核部位としてアルカニトリルを有する不飽和 Weinreb アミドの分子内共役付加反応を開発した (**2**→**3**)。本反応は高い立体選択性を伴い進行し (*dr* > 95:5)、**1** の A および C 環に対応する四級不斉炭素を含む 6 員環が形成可能であった。本年度は、**1** および他のステロイド系化合物、テルペノイドの合成にも応用可能な縮環骨格構築法の開発に取り組んだ。

得られた環化体 **3** の Weinreb アミド部位は、ニトリル部位よりも高い反応性を示すため、その選択的な変換を経て二度目の環化反応が行える。例えば、Weinreb アミド部位から変換されるアルキルリチウム中間体のニトリル部位への分子内付加反応により、ビシクロケトン **4** が高収率で得られた。Weinreb アミド部位から変換される第一級アルコールのニトリル部位へ分子内付加反応を行うと、ビシクロラクトン **5** へ変換できた。また、分子内シアノエン反応を用いることで、ビシクロエノン **6** が合成できた。一方、Weinreb

アミド部位から変換されるメチルケトンのニトリルへの分子内アルドール型反応を行うと、エナミノン **7** が得られた。本法は広い基質適用範囲を示した。今後、本法を活用して **1** および類縁体の合成、構造活性相関研究を行う計画である。

