

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

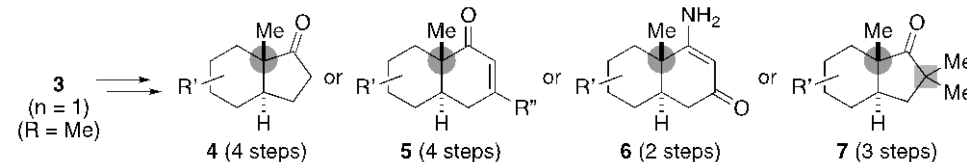
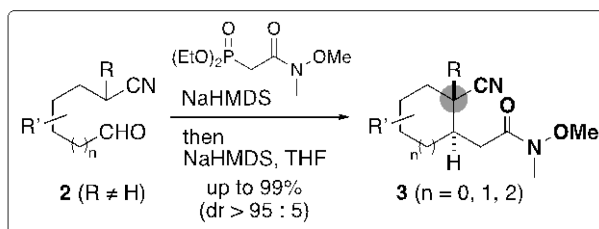
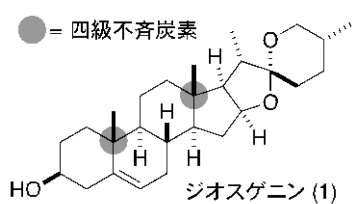
研究テーマ	がん予防薬創出の方法論の確立をめざす有機合成化学的アプローチ				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	吉村 文彦
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	大内 仁志
		所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	三好 規之
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	吉村 文彦

講演題目

ステロイド系化合物の合成に有用な環上四級不斉炭素をもつ縮環骨格構築法の開発

研究の目的、成果及び今後の展望

長寿・高齢化が進むわが国において、がん患者の増加が大きな社会問題となりつつある。がんを克服するために最も効果的な方法の一つが「がん予防薬」の創製である。しかし、その研究は「がん治療薬」研究に比べると立ち遅れている。



本学の三好らは、静岡名産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見出した。しかし、1の発がん抑制活性が脂質代謝改善作用に由来であることが示唆されているものの、その詳細な作用機序と1の活性重要部位は依然として不明である。本研究は、化学合成を基盤とする戦略で、1の発がん抑制機構の詳細を分子レベルで解明し、がん予防薬の創製の基礎的指針を得ることである。

これまでの知見を活用して、合成容易なシアノアルデヒド2に対して、Horner-Wadsworth-Emmons反応と分子内共役付加をワンポットで連続的に行うことで、一度に四級-三級連続不斉炭素が構築できる環化反応が開発できた(2→3)。本手法は高立体選択性に進行し、5-7員環の形成が可能であった。

環化体3は反応性の異なる官能基(ニトリルと Weinreb アミド)をもつため、それらの選択的な変換を経て短段階(2-4 工程)で二つ目の環が形成できた。例えば、アルキルリチウム中間体のニトリルへの分子内付加反応により、ビシクロケトン4が得られた。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5が合成できた。一方、メチルケトンのニトリルへの分子内付加反応では、エナミン6が得られた。さらに、金属ヒドリド種とアルケンの水素移動(HAT)反応と続くニトリルへのラジカル付加反応を組み合わせることで、従来法では合成困難な四級炭素に挟まれた環状ケトン7が合成できた。本法は1を含むステロイド系化合物の合成に有用な手段を提供するものと期待される。