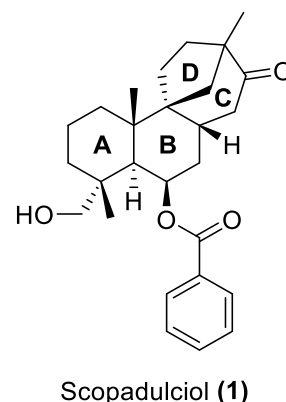


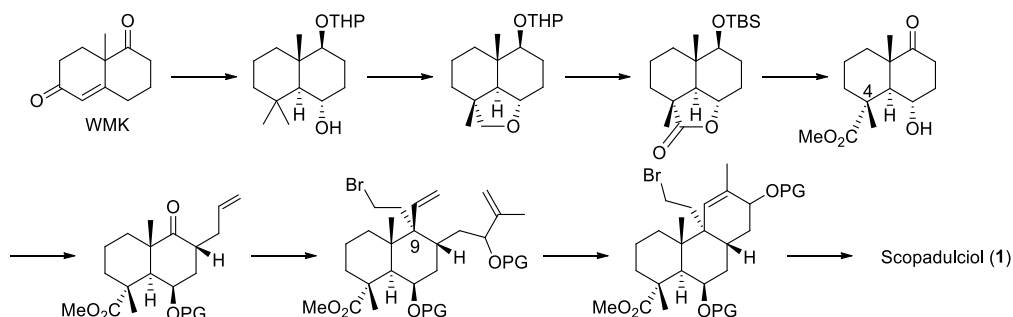
新規抗がん剤リード化合物 Scopadulciol の合成研究

(横浜市大院生命ナノ) ○樋口博之、及川雅人、石川裕一

Wnt シグナルは様々な生命現象において多彩かつ重要な役割を果たす一方で、様々ながん細胞において異常亢進していることが知られている。したがって Wnt シグナル経路の活性を阻害する化合物は抗がん剤リード化合物となることが期待されている。Scopadulciol (**1**) は双子葉植物 *Scoparia dulcis* より単離され、AGS ヒト胃腺がん細胞において Wnt シグナル阻害活性を示し、プロテアソーム依存性の β -catenin の分解を促進することが知られている¹⁾。しかし、**1** の阻害活性の発現メカニズムは解明されていない。したがって本研究では生物活性の発現機構の解明と構造活性相関を明らかにすることを旨とし **1** の合成研究を行うこととした。

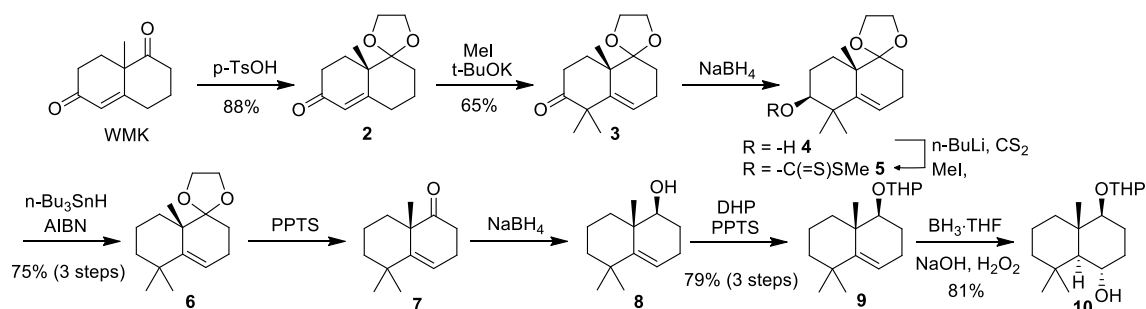


合成計画としては、Wieland-Miescher ketone (WMK) を出発物質とし、C-H 官能基化によるエーテル環の構築を行う (Scheme 1)。その後ラクトン環を構築し、さらにメタノリシスによって C4 位の四級不斉中心を含む A、B 環部を完成する。C 環、D 環は C9 位の四級不斉中心を構築したのちに、それぞれメタセシス反応、ラジカル反応によって構築することを考えた。



Scheme 1

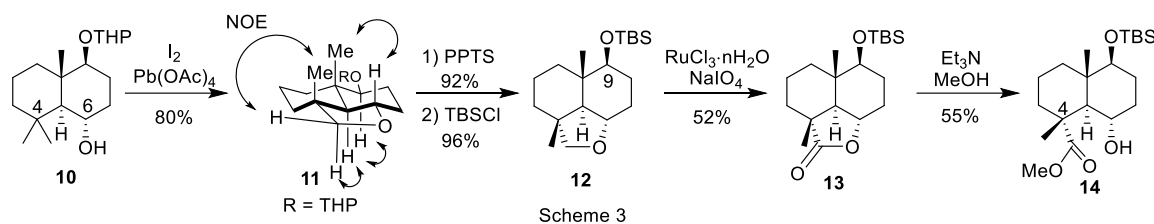
初めに Scheme 2 に示すように WMK から 7 段階でアルコール **8** を導き、ヒドロホウ素化によりアルコール **10** を得た²⁾。



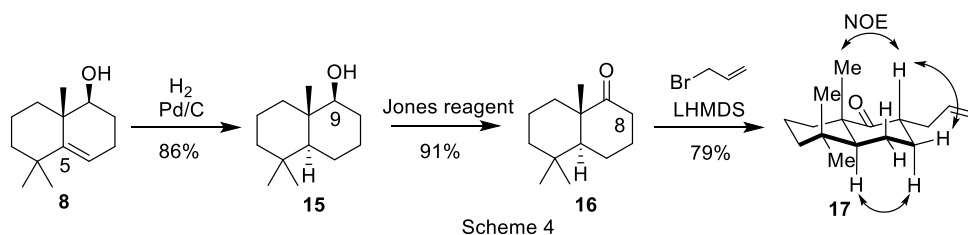
Scheme 2

○ひぐちひろゆき、おいかわまさと、いしかわゆういち

次に **10** に対してヨウ素、四酢酸鉛を用いてエーテル環形成反応を行い、テトラヒドロフラン **11** を得た (Scheme 3)。過去に報告された同様の反応³⁾ においては C6 位のエクアトリアル位のヒドロキシ基と、C4 位のアキシアル位のメチル基がエーテル環を形成していた。しかし、本反応においては C6 位のエクアトリアル位のメチル基と結合形成していることが NMR 解析により明らかとなった。得られた **11** の C9 位の保護基を TBS 基に変換し、ルテニウム酸化によりラクトンにした後、メタノリシスを行うことで C4 位の四級不斉中心を含む A、B 環骨格の構築に成功した⁴⁾。



次に C、D 環部の合成に先立ちモデル実験を行うこととした (Scheme 4)。出発物質にアルコール **8** を用い、接触水素化によって C5 位を立体選択的に還元したのちに、C9 位を Jones 酸化してケトン **16** を得た。得られた **16** に対し LHMDS を用いて C8 位のアリル化を行った。得られた化合物を NMR 解析したところ、単一のケトン **17** であることが明らかとなった。これにより C8 位に対する立体選択的な炭素鎖の導入に成功した。



現在、C、D 環部の構築法を確立するため、**17** を用いたモデル実験を進めている。

References

- 1) R. G. Fuentes, K. Toume, M. A. Arai, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 864-872.
- 2) A. K. Banerjee, M. C. S. de Carrasco, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1986**, 1, 25-31.
- 3) E. A. Adegoke, P. Ojochi, D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc.* **1965**, 415-417.
- 4) Y. Nakazawa, M. Nagatomo, T. Oikawa, M. Oikawa, Y. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 2628-2630.