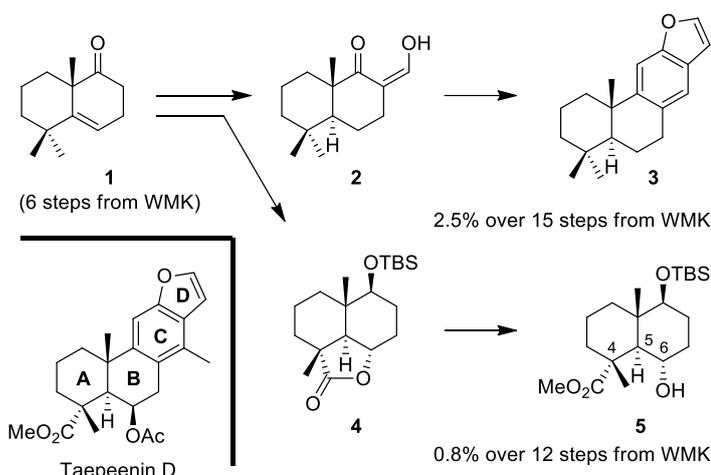


ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤 Taapeenin D の合成と生物活性に関する研究

○遠藤翔一・永友芽里・中澤雄一郎・及川雅人・石川裕一（横浜市立大学）

ヘッジホッグシグナル伝達経路は胚発生時の細胞増殖、分裂を制御しており、また、この伝達経路の異常な活性化は癌細胞の発生、浸潤、転移に深く関与していることが知られている¹⁾。Taapeenin D (TD) は植物 *Caesalpinia Crista* の茎や根から単離されたメロジテルペノイド化合物であり、ヘッジホッグシグナル伝達経路に阻害活性を示すことが報告されている²⁾。特にすい臓がん細胞 (PANC1) や前立腺がん細胞 (DU145) に顕著な選択的毒性を示すことが知られており、新規抗がん剤リード化合物として期待されている。しかしながら、TD の天然からの供給量は少なく、また、その合成方法も確立されていないことから、その生理学的研究を進めることは困難な状況にある。そこで本研究では TD、および類縁体の活性発現メカニズムや構造活性相関の解明を目的として合成研究を行っている。

本研究では、Wieland-Miescher ketone (WMK) を出発原料に用いて TD の合成経路を確立することとした。既知の方法で容易に得られる中間体 **1** より、まず TD に特徴的なベンゾフラン骨格 (CD 環部) の構築に取り組み、15 段階、総収率 2.5% で **3** の合成に成功した。一方、AB 環部の合成を試みたところ、位置選択的な C-H 酸化などを鍵反応とすることにより 4, 5 位の連続不斉中心の構築に成功した (**1**→**4**→**5**)。ここで、6 位の立体化学が天然物とは異なっていることが判明したことから、現在、その立体化学の反転について検討を行っている。合成中間体の生物活性も併せて報告する。



1) M. Hidalgo, A. N. Maitra, *Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 2094–2096.

2) Y. Nakazawa, M. Nagatomo, T. Oikawa, M. Oikawa, Y. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2628-2630.

