

令和4年3月8日	発表者 奥山 陽介
【Journal】 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2021 , <i>143</i> , 4379-4386.	
【Title】 Total Synthesis and Target Identification of the Curcusone Diterpenes	
【Affiliation & Authors】 Department of Chemistry and Center for Cancer Research, Purdue University, West Lafayette, Indiana 47907, United States. Chengsen Cui, Brendan G. Dwyer, Chang Liu, Daniel Abegg, Zhong-Jian Cai, Dominic G. Hoch, Xianglin Yin, Nan Qiu, Jie-Qing Liu, Alexander Adibekian, and Mingji Dai.	
【Abstract】 Curcusone 類はがんを含む様々な疾患の伝統的治療薬である <i>Jatropha curcas</i> から単離され、6/7/5 三環式炭素骨格を有するジテルペンである。その中で curcusone A-D は5つのヒトがん細胞株に対する細胞毒性評価において、1.36-4.70 μM の IC_{50} 値を示した。これまでに curcusone A-D の全合成は報告されておらず、その作用機序は未知であった。筆者らは、curcusone A-D の全合成とケモプロテオミクス研究による標的分子の探求を行った。初めに、市販の(S)-(-)-perillaldehyde 8 をシリルエノールエーテルに変換後、向山アルドール反応によりアルデヒド 22 を合成した。 22 を還元しアルコール 23 とした後、アルコール 20a との光延反応により 24 を合成した。 24 の Claisen 転位では目的の転位生成物であるアセタール 25 がさらに環化した三環式化合物 26 を単一のジアステレオマーとして得られた。リチウム化エチルビニルエーテル 27 を 26 に1,2-付加するとエステル 28 とともに低収率ながら、目的の中間体である6/7/5三環式骨格が形成されたケトン 15 が生成した。そこで 28 の加水分解とアルドール縮合のカスケード反応による 15 の合成を検討した。 28 を FeCl_3 と TMSCl で処理すると目的の 15 と脱離反応が進行しない 30b が得られた。 30b は TsOH による1,2-脱離により 15 に変換した。 15 の α -ヨード化により 31 に変換後、 Me_4Sn との Stille クロスカップリングにより、 α -メチル体 32 を合成した。 32 の C2 を α -メチル化すると分離可能な(-)-curcusone A (1a) と (-)-curcusone B (1b) が1:1で得られた。 1a の MoOPH による α -ヒドロキシ化を行い、(-)-curcusone C (1c) および (-)-curcusone D (1d) を得た。さらに 1c と 1d の混合物をメシル化し、 Et_3N で処理すると (-)-dimericursone A (2a) が得られた。 さらに筆者らは 1d と 4-pentynoic acid 36 とのカップリングによりアルキンタグを有するプローブ 37 を合成した。 37 を用いたケモプロテオミクス研究により、発がん性タンパク質 BRCA1-associated ATM activator 1 (BRAT1) が細胞内標的分子であることを同定した。さらに 1d は BRAT1 を阻害することにより、がん細胞の遊走の抑制とトポイソメラーゼ阻害剤である etoposide の DNA 損傷作用を増強することが明らかになった。 以上より、curcusone 類似体の簡便な合成法が確立された。curcusone 類似体をリード化合物として、新規 BRAT1 阻害剤の創製が期待される。	