

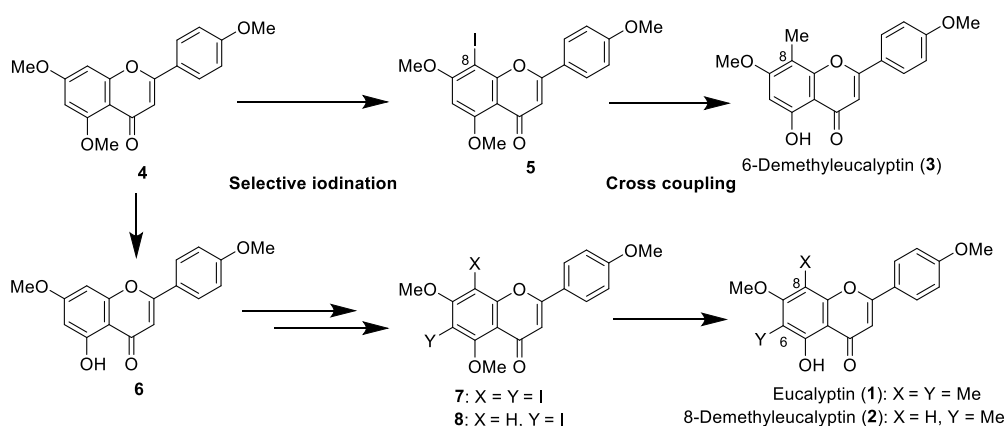
Eucalyptin 類の合成と新規生物活性の探索

○浅川竜輝¹・淵山幹太¹・伊林優花¹・石井優之介¹・中村洸²・古山祐貴³・大金賢司⁴・紙透伸治^{2,5}・倉持幸司³ (¹東理大院創域理工、²麻布大獣医、³東理大創域理工、⁴お茶大理、⁵麻布大ヒトと動物の共生科学センター)

Synthesis and Bioactivities of Eucalyptin and its derivatives (Graduate School of Science and Technology, Tokyo University of Science¹, School of Veterinary Medicine of Azabu University², Department of Science and Technology, Tokyo University of Science³, Department of Chemistry, Ochanomizu University⁴, Center for Human and Animal Symbiosis Science, Azabu University⁵) ASAKAWA Ryuki¹; FUCHIYAMA Kanta¹; IBAYASHI Yuuka¹; ISHII Yunosuke¹; NAKAMURA Kou²; FURUYAMA Yuuki³; OHGANE Kenji^{3,4}; KAMISUKI Shinji^{2,5}; KURAMOCHI Kouji³

Eucalyptin (**1**) や 8-demethyleucalyptin (**2**) はユーカリ属の植物¹⁾から、6-demethyleucalyptin (**3**) はトウガラシ属の植物から単離された C-メチル化フラボンである²⁾。O-メチル化フラボンは植物に広く存在する一方、C-メチル化フラボンの単離報告は少なく、詳細な研究はほとんど行われていない。また、eucalyptin 類に関しては僅かな合成研究やがん細胞に対する毒性、抗菌活性などの報告はあるが、構造活性相関研究・生物学的評価は行われていない。そこで、本研究では共通中間体から eucalyptin 類を選択的かつ簡便に合成する方法を確立し、生物活性を調査した。

フラボン **4** を共通中間体として、選択的ヨウ素化と 5 位メトキシ基の脱保護を伴うクロスカップリング反応により、eucalyptin 類 **1**, **2**, **3** を合成することに成功した (Scheme 1)。



Scheme 1. Synthesis of eucalyptin and its derivatives.

合成した化合物 **2**, **3**, **6** の細胞毒性試験を行ったところ、**2** がヒト大腸がん由来 HCT116 細胞やヒト胎児肺由来 MRC-5 細胞に対して毒性を示した。そのため、C-メチル基の有無だけでなく、その置換位置も細胞毒性に影響することが示唆された。

また、合成化合物 **1**, **2**, **3**, **6** に対し、レポーター遺伝子アッセイで ATP 結合カセット輸送体 A1 (ABCA1) 転写活性を評価したところ、C-メチル化されていない **6** がその転写を促進することがわかった。ABCA1 が発現上昇すると、高密度リポタンパク質 (HDL) の産生が促進されるため、動脈硬化症の予防や治療に繋がる。ABCA1 の転写活性を促進する化合物の多くは、肝臓 X 受容体 (LXR) やレチノイド X 受容体 (RXR) のアゴニストである場合が多いが、**6** は LXR や RXR のアゴニスト活性は示さなかった。このことから **6** は LXR や RXR 以外の核内受容体を標的にしている可能性が示唆された。一方、**1**, **2**, **3** には ABCA1 転写促進活性が確認できなかったことから、メチル基の有無が本活性に深く関与することが判明した。

1) Horn, D. H. S.; Kranz, Z. H.; Lamberton, J. A. *Aust. J. Chem.* **1964**, *17*, 464.

2) Karzhaubekova, Z. Z.; Burasheva, G. S. *Chem. Nat. Compd.* **2002**, *38*, 100–101.