

薬学研究科・天然活性物質学研究室

1. 研究課題名

「iNOS 阻害活性あるいはヒアルロン酸分解阻害活性を有する天然有機化合物のキラル合成」

2. 研究メンバー

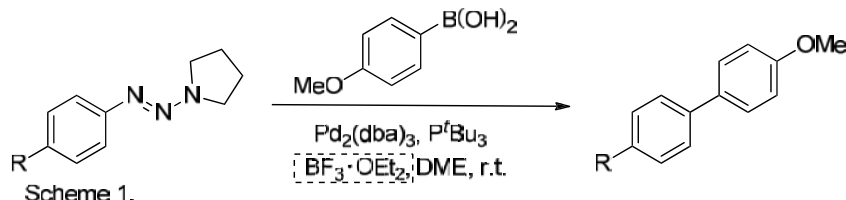
松尾 圭造 近畿大学大学院薬学研究科天然活性物質学研究室・教授
西脇 敬二 近畿大学大学院薬学研究科天然活性物質学研究室・講師

3. 研究成果

3-1. アリールトリアゼンの合成化学的利用

3-1-1. アリールトリアゼンを基質としたカップリング反応の開発

これまでに我々は、アリールトリアゼンとFe塩との親和性について明らかにしており、¹⁾ これらの結果から、アリールトリアゼンを原料とする、新しい金属触媒反応の開発を目的とし、カップリング反応の検討を行った。既に玉尾らによって、トリアゼンを基質とした鈴木-宮浦カップリングが報告されているが(Scheme 1)、種々条件を検討することにより、ルイス酸がなくても反応が進行することが分かった。玉尾らの条件では、「 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ は必要不可欠のものである」とされているが、今回の実験により、この反応は提唱されているものとは別の反応機構で進行していることが示唆される。



また、既にアリールハライドを基質とする鈴木-宮浦カップリングにおいて、パラジウム触媒に替えて、鉄触媒でも進行する例が報告されている。よって、トリアゼンを基質とした場合においても、鉄触媒で進行する可能性が十分あると考えられたため、種々検討を行った。その結果、カップリングした生成物が僅かに得られた。現在のところまだ十分な結果が得られていないので、今後さらなる検討が必要である。またベンゼンを溶媒とした際、ルイス酸存在下、ビアリール化合物が得られた。収率の面ではまだまだ実用的ではなく、今後さらなる検討が必要ではあるが、新しいビアリール合成法として、大変興味深い結果が得られた。

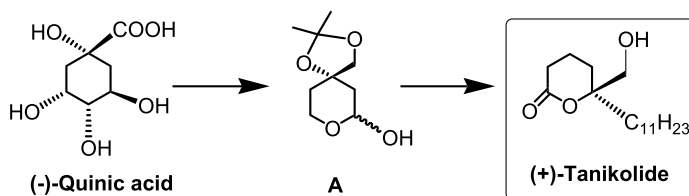
引用文献

- 1) Nishiwaki, K., Taga, A., Yamaya, M., Morita, Y., Suzuki, Y., Honda, S., Matsuo, K.: *Chem. Lett.* **35**, 1418-1419 (2006).

3-2. (-)-Quinic acid の有効利用による(+)-Tanikolide の合成

安価でしかも多量に入手できる(-)-Quinic acid を有効活用した四級キラル中心を有する天然有機化合物のキラル合成の一環として、海洋微生物シアノバクテリア *Lyngbya majuscula* から単離され、*Candida albicans* に対する抗菌性や、小エビやカタツムリに対する毒性が知られている(+)-Tanikolide のキラル合成を検討した。

以前我々の研究室で同じ *Lyngbya majuscula* から単離された抗菌物質である(-)-Malyngolide のキラル合成の際に (-)-Quinic acid から合成した A を共通の中間体として 6 段階の反応により、収率よく (+)-Tanikolide を合成することに成功した。今後は炭素鎖の短縮・延長を含む誘導体の合成を行い、構造と活性の相関関係を検討して行きたい。



3-3. ヒアルロン酸分解阻害活性を有する天然有機化合物のキラル合成

キノコ的一种であるハラタケ科の *Tricholoma orirubens* から単離され、ヒアルロン酸分解阻害活性を有することが報告されている Orirubenone A ~G の中で Orirubenone D 全合成を試みた。ゲラン酸に *N*-methylmorpholine (NMM) 存在下、2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (CDMT) を反応させ、さらに *N,O*-dimethylhydroxylamine で処理して Weinreb's amide (**a**) とした。A とアリールリチウムとの反応で合成したジエノン誘導体を SeO_2 で酸化するとアルコール (**b**) およびアルデヒド (**c**) が得られた。a は Swern 酸化で b とした後、 NaClO_2 で酸化しカルボン酸 (**d**) を得た。現在、d の脱保護による Orirubenone D の合成を検討中である。

