

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

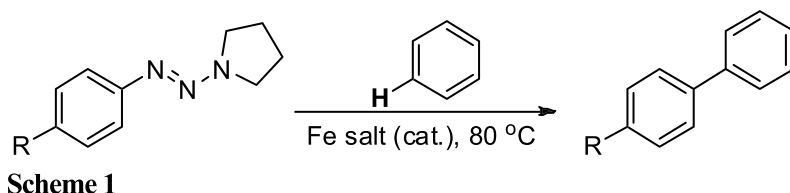
松尾 圭造 近畿大学大学院薬学研究科天然活性物質学研究室・教授
西脇 敬二 近畿大学薬学部天然活性物質学研究室・講師

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。アリールトリアゼンを原料として用いる鈴木-宮浦カップリングは、玉尾らによって既に報告されている。その方法を参考にして、鉄触媒、リガンド、添加物、溶媒を種々検討したが、多くの場合、期待するカップリングは進行しなかった。しかし、原料と溶媒量のベンゼン、触媒量の鉄塩を混ぜ合わせ、80℃に加熱したところ、トリアゼンのアリール部とベンゼンがカップリングしたビアリール化合物が得られた。(Scheme 1) また、BF₃・OEt₂を加えると反応速度が上昇した。これらの結果から鉄触媒やBF₃・OEt₂がルイス酸として働き、トリアゼンからジアゾニウム塩を経由し、アリールカチオンが発生していると考えられた。これまでにトリアゼンからアリールカチオンを発生させた例がないため、今回の結果は、新規のアリールカチオン供給法であり、合成化学的に大変興味深い。ところで最近、アリールハウ酸やアリールハライドと活性化されていないベンゼンとの鉄触媒によるカップリング反応がいくつか報告されているが、いずれの場合も添加物としてジアミンやフェナンスロリン等の配位子と塩基を加えており、我々の反応条件はそれらと大きく異なっている。アトムエコノミーの観点から、このように添加物が減らせることは、大いに有利であると考えている。



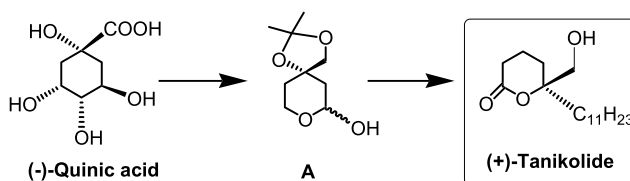
引用文献

- 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。

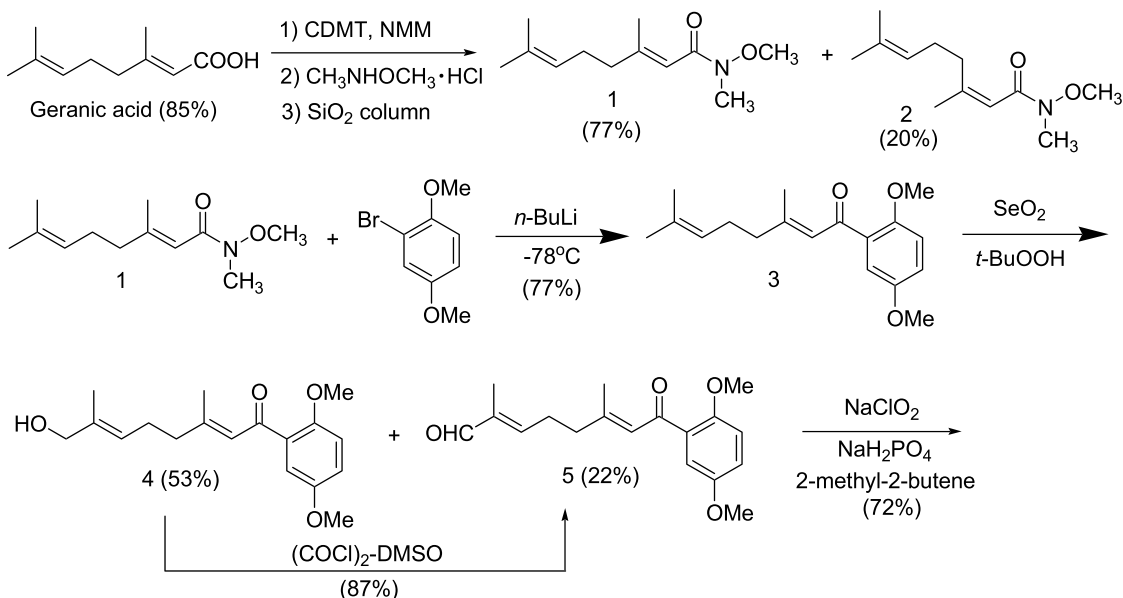
以前我々の研究室で同じ *Lyngbya majuscula* から単離された抗菌物質である(-)-Malyngolide のキラル合成の際に (-)-Quinic acid から合成した A を共通の中間体として6段階の反応により、収率よく (+)-Tanikolide を合成することに成功した。今後は炭素鎖の短縮・延長を含む誘導体の合成を行い、構造と活性の相関関係を検討して行きたい。



3-3. ヒアルロン酸分解阻害活性を有する Orirubenone 類の合成

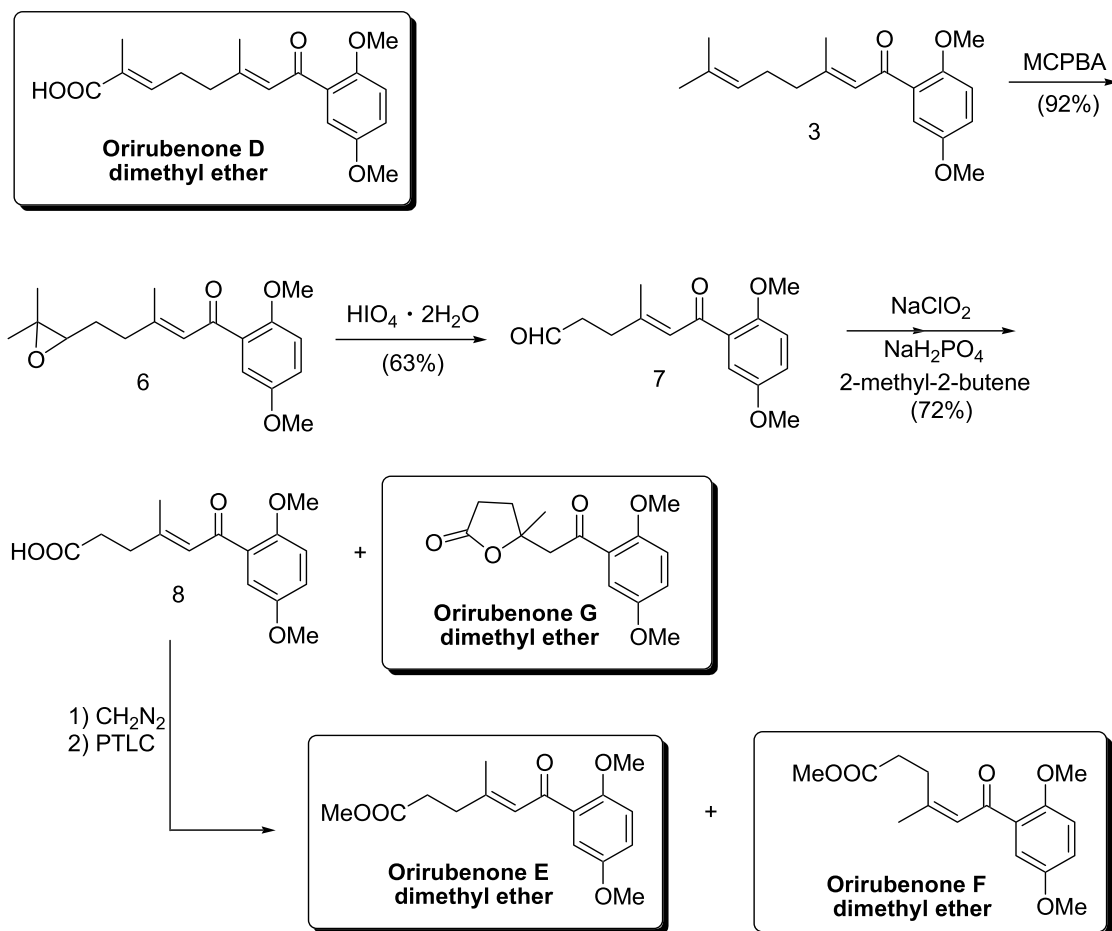
キノコの一つであるハラタケ科の *Tricholoma orirubens* から単離され、ヒアルロン酸分解阻害活性を有することが報告されている Orirubenone A ~ G の中で Orirubenone D ~ G dimethyl ether の合成を検討した。

ゲラン酸 (85%) 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 とし、シリカゲルカラムクロマトで精製したところ純粋な 1 と 2 を得ることができた。1 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 (3) を SeO_2 で酸化するとアルコール (4) およびアルデヒド (5) が得られた。4 は Swern 酸化で 5 とした後、 NaClO_2 で酸化し Orirubenone D dimethyl ether を得た。



また、3 を MCPBA で酸化してエポキシド (6) としたのち HIO_4 でさらに酸化するとアルデヒド (7) が得られた。7 を NaClO_2 で酸化すると不安定なカルボン酸 (8) と分子内

閉環反応が進行してOrirubenone G dimethyl ether体が得られた。



8をジアゾメタン処理し、生成物を精製することにより、Orirubenone E dimethyl etherとOrirubenone F dimethyl ether体をそれぞれ得ることができた。このことは、アルデヒド(7)の酸化反応の段階で二重結合の立体化学の異性化が進行していることを示している。