

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	静岡県産柑橘類に含まれるフラボノイドの合成とプローブ分子化				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠

講演題目
ノビレチン誘導体の合成研究
研究の目的, 成果及び今後の展望 静岡県特産の温州ミカンおよび太田ボンカンは、機能性食品素材として高い評価を受けている柑橘類である。近年、本学における研究により、ミカン果皮に多量に含有されるメトキシフラボノイドであるノビレチン (1) に、アルツハイマー病モデルにおける認知機能低下の改善作用 (<i>NL</i>, 2012, 51) ならびに血糖値上昇抑制作用 (<i>JFF</i>, 2017, 8) があることが明らかとなり、国内外において注目が急速に高まっている。また、ノビレチン (1)、スダチチン (2) を含む関連フラボノイド群は、神経変性疾患、うつ症状、炎症性疾患など多岐にわたる生理活性が報告されつつあり、その化学的基盤の解明は今後の機能性食品科学・創薬化学の双方において極めて重要である。 しかしながら、これらの生物活性研究の多くは天然抽出物を用いて実施されており、含有量の季節変動やロット差、共存成分の影響による再現性の低下が避けられず、定量的な構造活性相関ならびに標的分子同定研究の進展を妨げていた。そのため、目的化合物および誘導体群を高純度・安定供給可能な形で提供する合成化学的アプローチの確立が求められていた。 本研究では、1 および 2 の大量供給を可能とする効率的全合成ルートの確立と、誘導体化による展開的 SAR 研究の基盤構築を目的とした。まず、当研究室で新規に開発したフラボン骨格構築法を適用し、A 環に相当するベンゾフェノン誘導体 9 と、B 環に相当するアシルベンゾトリアゾール 10a,b を基質として選択した。これらを THF 中 LiHMDS 存在下で Claisen 縮合に付し、環化前駆 11a,b を高収率で得た。本反応では、従来法で問題となる <i>O</i>-acylation の副生成物が著しく抑制され、望ましい <i>C</i>-acylation 生成物が選択的に得られる点に大きな特徴が見られた。 次に、得られた 11a,b に対し酸触媒条件下での環化反応を詳細に検討した。種々のブレンステッド酸を評価した結果、TsOH を適用することで、環化および続く脱水反応が one-pot にて円滑に進行し、対応するフラボン誘導体 12a,b を良好な収率で合成できることを見出した。さらに、12a,b の各種保護基を適切な条件で脱保護することにより、ノビレチン、スダチチンを含む多様な誘導体群 1-8 の合成を達成した。現在、得られた誘導体 1-8 について、神経保護作用、糖代謝調節作用、抗炎症活性など多面的生物活性の詳細な評価を進めており、これらのデータに基づき、生理活性発現機構の解明ならびに新規機能性化合物の創製に向けた展開を進めている。

