OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	抗腫瘍活性天然物Rubioncolin Bの合成研究
Author(s)	相嶋, 孝亮
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105572
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　　名　（　　相嶋　孝亮　　）	
論文題名	抗腫瘍活性天然物Rubioncolin Bの合成研究

論文内容の要旨

複雑な多環性骨格を有する二量体天然物は、その興味深い構造と多様な生物活性から注目を集めてきた。その中でも、rubioncolin B (**1**)は、1990年に*Rubia oncotricha*の根からラセミ体として単離された、7 環性骨格を有する二量体ナフトヒドロキノン類の珍しい例である。**1**は*Rubia*属植物に由来する二次代謝産物の一つであり、同属植物はアントラキノンやナフトキノン類を豊富に含むことが知られ、伝統的な中国医学やアーユルヴェーダ医学にも用いられてきた。また、特定の腫瘍細胞株に対して選択的な細胞毒性を有することから、抗がん剤リード化合物としての可能性が示唆されている。

このように興味深い構造と高い合成的意義を有していながら、その全合成例は2008年のTraunerらによる報告の一例のみである。彼らは、ナフトヒドロキノン部とナフトフラン部をエステルリンカーで連結させたナフトヒドロキノン誘導体から互変異性により生じるオルトナフトキノンメチド（*o*-NQM）中間体の分子内[4+2]-付加環化反応を鍵として**1**の初めての全合成を達成した。しかしながら、合成経路が直線的であるために誘導体化が容易でなく、創薬を志向した場合に構造展開の自由度に制限があった。したがって、生物活性評価に資する多様な誘導体の供給という観点で、収束的アプローチをとる新たな合成経路の確立が望まれた。

一方、筆者は博士前期課程において、2-(ベンジルオキシメチル)-1-ナフトール誘導体（*o*-NQM前駆体）からルイス酸活性化により調製される*o*-NQMと、2-メチルナフトフラン誘導体との分子間[4+2]-付加環化反応により、**1**の6環性主骨格をわずか2工程で得る手法を開発していた。博士後期課程では、この反応を基盤として上述の課題を克服し得るような、**1**の新規かつ収束的な合成経路の確立を目指し、4つの合成戦略を段階的に検討した。以下に、各合成戦略の概要とその成果をまとめる。

(1) 第一アプローチでは、カルボン酸を配向基とするイソプロピル基の直接的なC–H酸化を利用したラクトン形成を検討した。*o*-NQMと2-イソプロピルナフトフラン誘導体との付加環化反応により6環性骨格を構築した後、6工程の段階的な官能基変換によって、所望の立体化学を有するC–H酸化前駆体（ベンジル位カルボキシ基と縮環位置イソプロピル基がシスの関係で置換した構造）を合成し、酸化的ラクトン化を試みた。しかし、このC–H酸化前駆体は有機溶媒に対する溶解性が極めて低く、かつ酸性条件下で容易に逆[4+2]-付加環化反応を起こすことが明らかとなり、目的とするラクトン形成には至らなかった。これらの結果から、2-メチルナフトフラン誘導体は*o*-NQMとの[4+2]-付加環化反応に適用可能であり、また、続く変換において生成物の立体化学が期待通りに制御可能であることが明らかとなった。一方で、C–H酸化前駆体は、酸性条件下において不安定であるのみならず、溶解性の低さが問題となり、C–H酸化反応の進行を阻害する要因となることが示唆された。これらの知見は、後続のアプローチにおける基質の設計や安定化戦略の検討において、重要な指針を与えるものであった。

(2) 第二アプローチでは、直接的なC–H酸化を回避し、イソプロペニル基の酸活性化を起点とするラクトン形成を計画した。すなわち、2位置換基をイソプロペニル基へと変換でき、かつ*o*-NQMとの[4+2]-付加環化反応に適した種々の2-置換ナフトフラン誘導体を設計・合成し、その適用性を検討した。その結果、2-((1-メチル-2-フェニルセレニル)エチル)ナフトフラン誘導体を用いた際に効率的に6環性骨格が構築でき、続く縮環位置のセレンを含む置換基のβ-脱離によって効率的にイソプロペニル基へと変換された。その後、第一アプローチに倣ってカルボン酸への変換前駆体であるエノールエーテルを合成したが、これが酸に対して極めて不安定であったため、続く酸加水分解が困難であった。これらの結果からイソプロペニル基とエノールエーテル部が近傍に存在する構造が酸性条件下で著しく分解しやすいことが明らかとなり、**1**の6環性骨格における官能基共存性の観点で知見を得た。

(3) (1), (2)の知見を踏まえ、第三アプローチとして分子内アセタール化を経由するラクトン形成を立案した。本戦略では、エノールエーテル構造と水酸基を同一分子内近傍に併せ持つ前駆体を設計し、酸加水分解によるカルボキシ基への変換を経ることなく、分子内アセタール化によって7環目を構築することを目的とした。縮環位置イソプロペニル部を水和反応によって3級アルコールへと変換後、第一・第二アプローチに倣ってベンジル位をエノールエーテルへと変換し、分子内環化前駆体を合成した。水銀試薬を用いてエノールエーテル部を選択的かつ穏やかに活性化することにより、分子内アセタール化が高選択的に進行し、**1**が有する全7環性骨格を備えた環状アセタールを得た。続く加水分解および酸化によって目的のラクトン環の構築を達成した。しかし、得られたラクトンは単離操作中に著しく不安定であることが明らかとなった。この不安定性は、**1**がC2′位に持つメトキシカルボニル（CO_2Me）基の欠損に起因する可能性が示唆され、最終段階の構造安定化を考慮した新たな合成戦略の検討が必要であることが明らかとなった。

(4) 第四アプローチでは合成計画を抜本的に見直し、ラクトン化段階での不安定性の回避を目指してCO_2Me基を序盤に導入する合成戦略を新たに立案した。すなわち、新たに設計・調製した3-(ベンジルオキシメチル)-2-メトキシカルボニル-1,4-ナフトヒドロキノンからルイス酸活性化によって生じる*o*-NQMと2-((1-メチル-2-フェニルセレニル)エチル)ナフトフラン誘導体の[4+2]-付加環化反応により、C2′位にCO_2Me基を有する6環性化合物を得た。続いて、2工程の変換を経て縮環位置のセレン部をイソプロペニル基へと変換後、ベンジル位にエノールエーテル構造導入の足掛かりとなるケトンの導入を検討したが、ベンジル位が酸化条件に対して不活性であったためケトンの導入には至らなかった。しかしながら、新たに設計・調製した3-(ベンジルオキシメチル)-2-メトキシカルボニル-1,4-ナフトヒドロキノンが*o*-NQM前駆体として有効に機能することが明らかとなり、共存するオレフィン類と[4+2]-付加環化反応が進行することを見出した。したがって、C2′位へのCO_2Me基の事前導入による分子安定化を狙った合成計画の初手として良好な成果を得ることができた。

これらの成果は、複雑多環式骨格の反応性および分子安定性の予測に有用であるとともに、rubioncolin B (**1**)の構造多様化における反応設計・構造最適化の基盤となり得る。特に、成果(3)で得られた最終生成物は、**1**と同一の7環性骨格を有し、本合成法が目的骨格の構築に有効であることを示している。さらに本法は、三つの成分の連結により7環性骨格を段階的に構築する収束的手法であり、各成分の改変を通じて多様な誘導体の創出が可能である。したがって、本研究で得られた知見は、創薬研究において**1**の骨格に基づく構造多様化戦略の確立に寄与することが期待される。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　　名　（　　相嶋 孝亮　　）			
	（職）		氏　　名
論文審査担当者	主 査	教授	澤間　善成
	副 査	教授	小比賀　聡
	副 査	准教授	中山　淳

論文審査の結果の要旨

Rubioncolin Bは抗腫瘍活性を持つ７環性の化合物である。全合成例は一例報告されているが、今後の創薬利用を考慮した上で、構造活性相関研究に発展できる合成ルートの開発が喫緊の課題である。

本学位論文の著者は、博士前期課程においてrubioncolin Bの主骨格である６環性母核の簡便合成法を確立した。これは、オルトナフトキノンメチド中間体の簡便調製に続く、オレフィン化合物との環化付加反応（[4+2]-環化付加）による合成を基盤としている。このような背景下、本学位論文の著者は、rubioncolin Bの全合成に活用できる６環性母核合成に取り組み、残りの環形成と他の官能基変換による全合成を目指した。そして、成果を４つの章にまとめた。

第一章では、残りの環形成の第一アプローチとして、カルボン酸を配向基とするイソプロピル基の直接的なC–H酸化を利用したラクトン形成を検討した。鍵反応である[4+2]-環化付加を経由し、C–H酸化反応の基質となる化合物の合成に成功したが、その化合物の不安定性のために目的のC–H酸化反応を達成するには至らなかった。

第二章では、第二アプローチとして、直接的なC–H酸化を回避し、イソプロペニル基の酸活性化を起点とするラクトン形成を計画した。イソプロペニル基に変換可能な置換基を有する基質を用いて鍵反応となる[4+2]-環化付加を検討し、セレン置換体で所望の反応が進行することを見出した。その後の変換によって得られたエノールエーテル体が酸に対して不安定であり、再度全合成ルートの変更が余儀なくされた。

第三章では、第三アプローチとして分子内アセタール形成を経由するラクトン形成を立案した。第二章で得られたイソプロペニル体を起点に、イソプロペニル基の酸素酸化に伴う反応により、rubioncolin Bの７環性母核の合成を達成した。残る官能基変換によりrubioncolin Bの全合成が可能となる。しかし、得らえた７環性母核が不安定であり、更なる官能基化（メトキシカルボニル基の導入）には適用できなかった。

第四章では、合成計画を抜本的に見直し、メトキシカルボニル基を序盤に導入する合成戦略を新たに立案した。そのためには、オルトナフトキノンメチド中間体の基質となる化合物の新たな合成を開発する必要があった。Hauser–Kraus環化反応を基盤とした新たなオルトナフトキノンメチド前駆体を調製し、これを基質にして鍵反応である[4+2]-環化付加が効率的に進行することを見出した。これにより、rubioncolin Bの主要置換基を全て導入された６環性母核の合成に成功した。

以上、本論文の著者はrubioncolin Bの母核の効率的な多様な合成ルートの開発に成功した。本論文の著者が開発した鍵反応（[4+2]-環化付加）の多様化を達成するとともに、rubioncolin Bの誘導化に際して反応設計や構造最適化を行う上で重要な指針を与えた。本研究の成果は、創薬開発において複雑天然物骨格を基盤とした分子多様化戦略の確立に寄与するところが大きく、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。