



Title	シリルベンザインを活用したアントロン配糖体類の合成研究
Author(s)	森山, 将吾
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105593
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (森 山 将 吾)

論文題名

シリルベンザインを活用したアントロン配糖体類の合成研究

論文内容の要旨

アントロンおよびアントラキノン構造は多くの天然物や医薬品に含まれ、これらの骨格を有する医薬品として、ドキシソルビシンをはじめとするアントラサイクリン系抗がん剤は臨床で多く用いられている。しかし、アントラサイクリン系抗がん剤の代表的な副作用として心毒性が報告されており、治療への利用に制限がかかる。一方、アロエベラから抽出されるアントロン配糖体 **aloin A,B(1)** は、1,8-ジヒドロキシアントロン部の10位にグルコースが連結された **anthrone C-glycoside** であり、抗腫瘍活性などの生物活性に加え、ドキシソルビシン由来の心毒性を軽減することが報告されている。このように、**1** をはじめとするアントロン配糖体類は、いくつかの有望な生物活性が報告されているが、これらの誘導体を活用した構造活性相関研究は展開されていない。その原因として、種々の誘導体へと応用可能な合成法が開発されていないことが一因であると考えられる。そのため、種々の誘導体合成を志向した収束的合成法の開発は、アントロン配糖体類の構造活性相関研究の発展に資する重要な研究課題である。一方、ベンザインとフランの **Diels-Alder** 反応は、芳香環の連結に有用であり、本反応を連続的に活用することでアントロン並びにアントラキノンの母核を構築できることが期待される。具体的には、1度目の **Diels-Alder** 反応で1,4-ジヒドロ-1,4-エポキシナフタレン体(**2**)を合成後、3,6-ジ(2-ピリジル)-1,2,4,5-テトラジンとの **Retro Diels-Alder** 反応により、イソベンゾフラン体(**3**)へと変換し、2度目の **Diels-Alder** 反応により、9,10-ジヒドロ-9,10-エポキシアントラセン体(**4**)へと導く。そして、**4** の9,10-エポキシ部の10位のC-O結合を開裂させることで、アントロンならびにアントラキノンへと変換できることが期待される。しかし、**1** は1,8-ジヒドロキシアントロン骨格を有するため、配向性が制御された芳香環の連結ならびに位置選択的なエポキシ部の開裂が求められる。一方、3-シリルベンザインと2位置換フランの **Diels-Alder** 反応では、シリル基とフランの置換基が反対方向で連結された **distal** 体が高い選択性で得られるため、配向性の制御が可能である。そこで、著者は3-シリルベンザインと2位置換フランの **Diels-Alder** 反応を駆使したアントロン配糖体類の収束的合成法の開発に取り組み、以下の2つの成果を得た。

1) シリルベンザインを駆使した **aloin** の全合成

3-シリルベンザインと2位置換フランの **Diels-Alder** 反応を活用して **1** を合成するためには、配向性の制御に寄与しながら、後の工程で除去可能な官能基をフラン2位の置換基として選択する必要がある。そこで著者は、1度目の **Diels-Alder** 反応のフランの原料として2-トリブチルスチルフラン(**5**)を選択した。そして、3位に **SiMe₃** 基が置換したベンザインと **5** の **Diels-Alder** 反応を連続的に活用し、本合成法の鍵となる10-トリブチルスチル-1,8-ビストリメチル-9,10-エポキシアントラセン体(**4a**)へと導いた。なお、2度目の **Diels-Alder** 反応の置換基効果を検証したところ、**distal** 体を優先的に得るには、**3** の1位に **SnBu₃** 基を有することが必須であり、**3** の4位の置換基が **SiMe₃** 基の場合よりも **OBn** 基の方が、より高い **distal** 選択性を示すことが明らかになった。その後、10-トリブチルスチル-9,10-エポキシアントラセン体 (**4b**) の9,10-エポキシ部の開裂の検討を行ったところ、8位に **OBn** 基を有する **4ba** を用いて検討すると、**OBn** 基からの電子供与効果により、9位でC-O結合が開裂した。一方、1,8位に **SiMe₃** 基を有する **4a** を用いて検討すると、10位のC-O結合が優先的に開裂し、**SnBu₃** 基が除去され、1,8-ビストリメチルシリルアントロン(**6**)が得られた。次に、**6** をアグリコンへと導くには、**SiMe₃** 基を水酸基へと変換する必要があるが、アントロンの10位が酸化条件に対して高い反応性を示すと推測されたため、**SiMe₃** 基をヨウ素化後、アントラキノンへの酸化を行い、**MeOH** を溶媒兼求核剤とした **Ullmann** カップリング反応により **OMe** 基を導入した。その後、脱 **Me** 化とアントロンへの還元を経て、**1** のアグリコンに相当する1,8-ジヒドロキシアントロン(**7**)を合成した。配糖化の検討では、糖のアシル系保護基による隣接基関与に着目し、アントロン10位での β 選択的な配糖化を検討した。具体的には、グルコースの2-4位水酸基を **Ac** 基で保護し、6位水酸基を **Piv** 基で保護した1-ブロモグルコース(**8**)を用いて検討を実施した。**7** の10位を **DBU** を用いて脱プロトン化し、**8** に対して求核置換する機構で配糖化を行ったところ、**8** の6位のアシル系保護基への求核反応を抑えながら、所望のアグリコン10位での β 選択的な配糖化が進行した。最後に、アシル系保護基を加水分解することで、**aloin** の世界初の全合成を達成した。

2) Desoxyaloin, cassialoin, rumejaposide I の合成研究

次にdesoxyaloin(**9**), cassialoin(**10a**), rumejaposide I(**10b**)の合成研究を検討した。**9**はタデ科植物等からの単離が報告されており、**1**と同類の1,8-ジヒドロキシアントロン部の10位にグルコースが連結されたanthrone C-glycosideである。しかし、その含有量は少なく、生物活性の報告例も少ない。さらに、**9**は化学合成の報告例が存在せず、NMRデータも報告されていないため、化学合成による**9**の供給法の開発は、NMRデータの確定や生物活性評価研究の発展に寄与することが期待される。**1**と**9**では、アグリコンの側鎖のみが異なるため、著者は、**1**の合成を基に**9**の合成を展開した。そして、**1**の全合成で行った配糖化と同条件下、アグリコンの配糖化が進行し、最後に、アシル系保護基の脱保護を行うことで、**9**を得たと推定された。しかし、得られた**9**は、ジアステレオ混合物であり、その分離が難しく、また、NMRの報告例が存在しないため、文献値との比較が出来なかった。

一方、**10a,b**は、タデ科植物等から単離されるが、**9**と同様に含有量が少なく、生物活性の報告例も少ない。また、**10a,b**は既に鈴木らによる全合成が報告されているが、その合成経路は直線的であるため、種々の誘導体へと応用できる可能性は低い。そのため、収束的な合成経路の開発は、**10a,b**の生物活性評価研究の発展に限らず、それらの誘導体を用いた構造活性相関研究の発展に寄与できることが期待される。一方、著者の合成法は、3-シリルベンザインの組み合わせを変えることで、種々の誘導体へと応用可能な収束型の合成経路であり、**10a,b**の構造活性相関研究の発展に資するべく、3-シリルベンザインを駆使し**10a,b**の合成を計画した。この際、**1**や**9**をはじめとするanthrone C-glycosideは1,8-ジヒドロキシアントロン部の10位にC-H結合を有するのに対し、**10a,b**は1,8-ジヒドロキシアントロン部の10位にC-OH結合を有するoxanthrone C-glycosideであるため、**1**や**9**の合成で実施した配糖化とは異なる配糖化を行う必要があった。実際に、**1**の合成に倣いアグリコンである1,8-ジヒドロキシ-3-メチルアントラキノン(**11**)を合成し、配糖化を検討したところ、**11**の1,8位の水酸基の保護基の選択が所望の配糖化に重要であった。具体的には、1位がリチオ化されたグリカルが**11**の10位カルボニル基に対して求核付加する機構で配糖化を検討した際、TBS基で1,8位の水酸基を保護することで、リチオ化されたグリカルの酸素原子への配位が阻害された。その結果、10位選択的に求核付加が進行し、所望のC-OH結合が形成された。その後、グリカル部の2'位へのエポキシ化を経由した水酸基導入を検討したところ、高安定性のtriazoxを用いるとエポキシ化が円滑に進行することを見出した。また、さらなる合成展開により、ESI-MSから**10a,b**と推測される化合物が得られたが、合成品の純度および反応の再現性において、改善の余地がある。

Anthrone C-glycosideとoxanthrone C-glycosideに分類されるアントロン配糖体類は、天然からの単離が報告されているものの、収束的な合成法の開発例がなかったため、構造活性相関研究が進展していなかった。一方、シリルベンザインを活用する著者の合成法は、シリルベンザインの組み合わせを変えることで、種々のアントロン配糖体類へと応用できることが期待される。そのため、アントロン配糖体類の構造活性相関研究の発展に貢献できることが期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (森 山 将 吾)			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	教授	澤間 善成
	副 査	教授	荒井 雅吉
	副 査	准教授	中山 淳

論文審査の結果の要旨

アントロン構造は多くの有機天然物や医薬品に含まれ、構造活性相関を目的とした多様な誘導体を調製できる合成ルートの開発が重要である。アントロン構造を持つ有機天然物としてaloinや、desoxyaloin、cassialoin、rumejaposide Iがあり、その共通骨格が1位と8位に水酸基をもつ1,8-ジヒドロキシアントロンである。また、これら天然物は、1,8-ジヒドロキシアントロンの10位に糖が置換した構造を持つ。これら有機天然物ならびに誘導体の生物活性が注目されているものの、全合成例が無いため創薬的な研究の発展には至っていない。

このような背景下、本学位論文の著者は、1,8-ジヒドロキシアントロンの位置選択的な合成法の開発に取り組み、その後、配糖化を行うことで多様な有機天然物の全合成を達成すべく研究を行った。その成果を2つの章にまとめた。

第一章では、1,8-ジヒドロキシアントロンの位置選択的な合成を目的として、3-シリルベンザインと2位置換フランの位置選択的Diels-Alder反応を鍵反応として採用した。その結果、1,8-ジヒドロキシアントロンの前駆体となる10-トリブチルスタニル-1,8-ビストリメチルシリル-9,10-エポキシアントラセン体の合成に成功した。具体的には、1度目のDiels-Alder反応として3位にトリメチルシリル基が置換したベンザインと2-トリブチルスタニルフランを反応させ、所望の位置にシリル基とスタニル基が置換した成績体を得た。さらに、同コンセプトを応用し、2度目のDiels-Alder反応を実施し、10-トリブチルスタニル-1,8-ビストリメチルシリル-9,10-エポキシアントラセン体を得た。その後、9,10-エポキシ部の位置選択的な開裂やトリメチルシリル基の水酸基への変換などを行い、1,8-ジヒドロキシアントロンを得ることに成功した。また、適切に保護されたグルコース誘導体を用いて配糖化を行い、aloinの全合成を達成した。

第二章では、第一章で開発した1,8-ジヒドロキシアントロンの位置選択的な合成法を基盤として、置換様式の異なる1,8-ジヒドロキシアントロンを調製し、aloinの合成戦略を模倣し、desoxyaloinの全合成を達成した。Aloinやdesoxyaloinは、1,8-ジヒドロキシアントロンを求核種に用いた配糖化戦略により合成可能であった。一方、cassialoinやrumejaposide Iは、aloinやdesoxyaloinとは異なり、1,8-ジヒドロキシアントロンの10位に水酸基を持つ化合物である。そこで、1,8-ジヒドロキシアントロンからアントラキノンへと変換し、得られたアントラキノンを求電子種として利用することにした。その結果、糖誘導体を求核種としてアントラキノンと反応させることで、cassialoinやrumejaposide Iの全合成を達成した。

以上、本論文の著者は、aloinや、desoxyaloin、cassialoin、rumejaposide の計4種類の有機天然物の初の全合成を達成した。これら有機天然物は、anthrone C-glycosideとoxanthrone C-glycosideに分類されるアントロン配糖体類であり、天然からの単離が報告されているものの、収束的な合成法の開発例がなかった。そのため、構造活性相関研究への発展にも至っていない。本鍵反応では、シリルベンザインの組み合わせを変えることで、種々のアントロン配糖体類へと応用できることが期待される。本研究は、アントロン配糖体類の構造活性相関研究を基盤とした創薬の発展に大きく貢献できる優れた成果であり、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。