

Title	陽極酸化反応を用いた天然オリゴ配糖体の官能基変換
Author(s)	村上, 啓寿
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35880">https://hdl.handle.net/11094/35880</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【7】

氏名・(本籍)	むら 村	かみ 上	のぶ 啓	とし 寿
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8150	号	
学位授与の日付	昭和63年3月25日			
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	陽極酸化反応を用いた天然オリゴ配糖体の官能基変換			
論文審査委員	(主査) 教授	北川	勲	
	(副査) 教授	岩田	宙造	教授 柘井雅一郎 教授 田村 恭光

## 論文内容の要旨

トリテルペンおよびステロイドのオリゴ配糖体は、天然に広く分布しており、サポニンと総称されている。近年、薬用人参、柴胡、甘草などの和漢薬として重要な生薬や、セネガ根、トチノキ種子などの西洋生薬の中に、サポニンを主薬効成分として含有するものが多いことなどから、サポニンについて種々の視点から盛んに研究が進められ、興味深い生物活性を有するサポニンが数多く報告されるようになった。一方、サポニン等の天然オリゴ配糖体の化学変換については、通常の化学反応を用いた場合、有機溶媒に対する溶解性や水酸基およびアセタール基の保護基の選択などの多くの問題点が残されていることから、十分な検討はされていない。また、電極反応は、省エネルギーや環境保全の見地から注目されるだけでなく、反応溶媒として、水、メタノールなどの高極性溶媒の使用が可能であり、反応条件を検討することにより、水酸基の保護を必要とせずに目的とする反応を進められる場合がある。

このような観点から、著者は、電極反応がオリゴ配糖体の化学変換の有効な手段になると考え、入手容易な天然オリゴ配糖体から生物活性オリゴ配糖体の合成を目的とし、陽極酸化反応を鍵反応とする天然オリゴ配糖体の官能基変換を行った。

サポゲノール部に olean-12-en-11-one 構造を有する生物活性オリゴ配糖体 glycyrrhizin は、漢方方剤中に繁用される生薬、甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer などの根およびストロン) の主薬効成分であり、ショ糖の50倍の甘さを示すほか、各種ホルモン作用、抗ウィルス作用等を有することで知られている。著者は、その類縁体の合成を目的とし、オレアネン型トリテルペンのアリル位陽極酸化を鍵反応とする化学変換を検討し、olean-12-ene (1a) から olean-12-en-11-one (4a) への変換法を開発した。さらに、その変換法を大豆 (*Glycine max* Merrill の種子)、竹節人参 (*Panax japonicus*

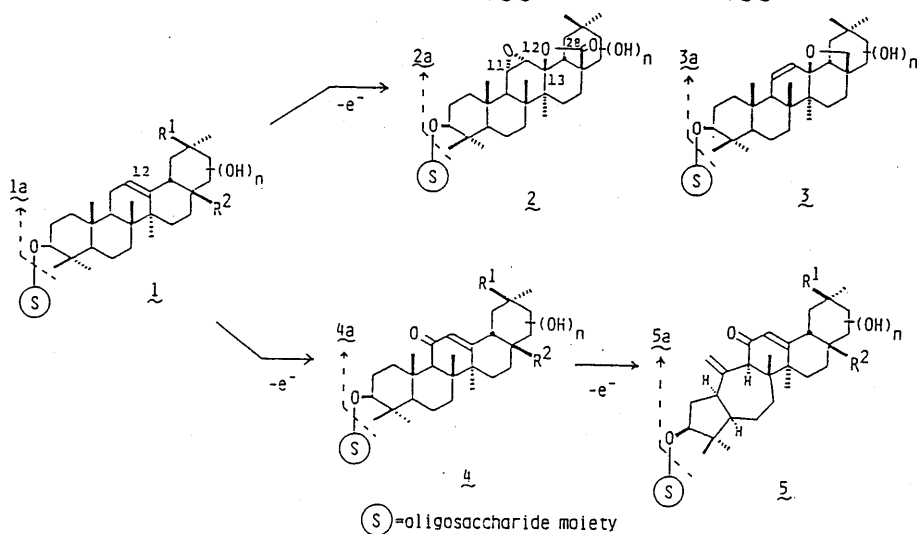
C.A. Meyerの根茎)に含有されるオリゴ配糖体(1)に適用し, glycyrrhizin類縁体である olean-12-en-11-oneオリゴ配糖体(4)を合成した。

フサザクラ (*Euptelea polyandra* Sieb et Zucc.) の葉から単離された抗菌性配糖体 eupteleoside は, その構造上の特徴として 11 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -epoxy-28, 13 $\beta$ -olide を有している。著者は, 17位にカルボキシル基を有するオレアネン型トリテルペンから, 11 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -epoxy-28, 13 $\beta$ -olide への変換を検討した。その結果, 陽極酸化反応による olean-12-ene トリテルペン(1a)から 11-en-28, 13 $\beta$ -olide への変換法を見いだすとともに, それに引き続く P-T<sub>5</sub>OH 存在下での H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 処理で, 11 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -epoxy-28, 13 $\beta$ -olide (2a) へ変換することができた。さらに, 本変換法を延命皮 (ムクロジ, *Sapindus mukurossi* Gaertn. の果皮)などに多量に含有される hederagenin オリゴ配糖体(1)から, eupteleoside 類縁体である 11 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -epoxy-olean-28, 13 $\beta$ -olide オリゴ配糖体(2)の合成に成功した。

漢方要薬, 柴胡 (*Bupleurum falcatum* L. の根)に含有される生物活性オリゴ配糖体 saikosaponin a, d は, 抗炎症活性を示すことで知られており, 13 $\beta$ , 28-epoxy-11-ene 構造を有している。著者は, 17位にヒドロキシメチル基を有するオレアネン型トリテルペンの陽極酸化を検討し, 13 $\beta$ , 28-epoxy-11-ene 構造の導入を行った。さらに, 本陽極酸化反応を鍵反応として用いることにより, hederagenin オリゴ配糖体(1)から saikosaponin 類縁体である 13 $\beta$ , 28-epoxy-olean-11-ene オリゴ配糖体の合成に成功した。

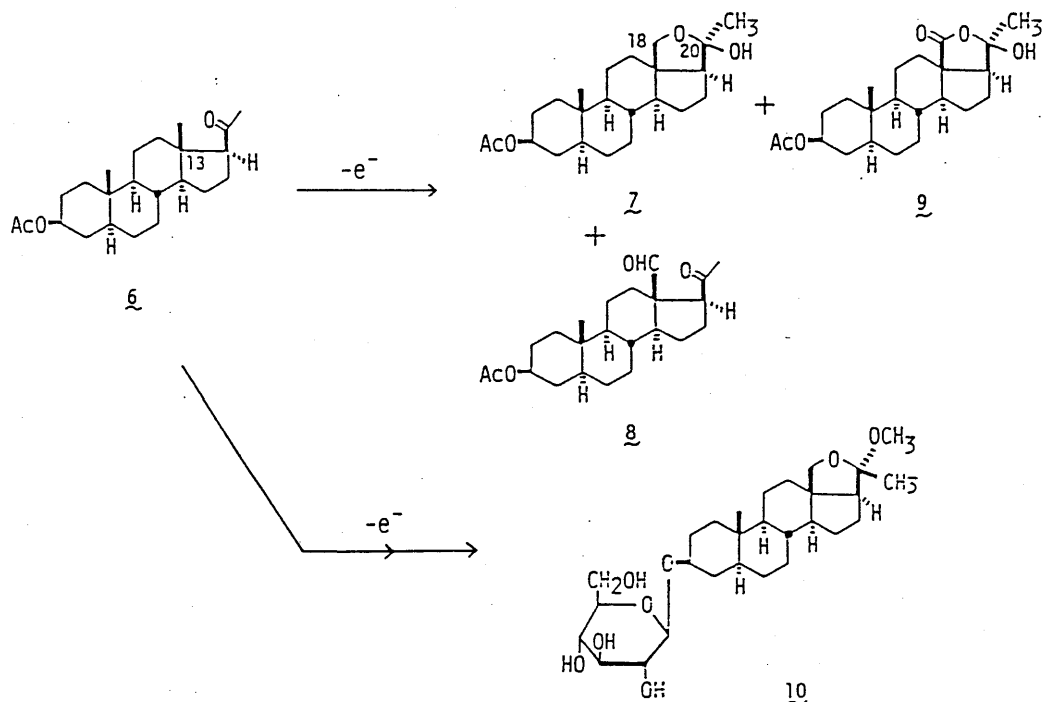
また一方, サボゲノール部に olean-12-en-11-one 構造を有するグルクロニドサポニン glycyrrhizin に陽極酸化によるグルクロニド結合の選択的開裂法を適用した際, サボゲノール部から真正サボゲノールの他に, 構造未知の副生成物が得られていた。著者は, その副生成物の化学構造研究を行い, A 環部が 5 員環, B 環部が 7 員環へと骨格変換をうけた構造である A-nor-B-homo 型の化合物(5a)であることを明らかにした。そして, 電極反応条件の検討や酸化電位の測定を行った結果, 分子内カルボニル基をメディエーターとする間接陽極酸化によりこの化合物が生成することを見いだした。

さらに, 本反応を olean-12-ene トリテルペン(1a)から誘導される 4a に適用し, 新規骨格を有



するトリテルペン (5a) を合成した。また、天然に存在する olean-12-en-11-one オリゴ配糖体 glycyrrhizin をはじめ、竹節人参や延命皮に含有される olean-12-ene オリゴ配糖体 (1) から、4 を経て、A-nor-B-homo 型のオリゴ配糖体 (5) の合成に成功した。

次に、分子内カルボニル基をメディエーターとする間接陽極酸化反応はカルボニル基の  $\gamma$  位炭素のプロトンが立体化学的に好位置にある場合に適用可能と考え、プレグナン型ステロイドに適用した。その結果、3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one (6) から核間メチル基 (13位メチル基) の酸化を経て生成したと考えられる 18, 20-hemiketal 体 (7), 13-formyl 体 (8), 18-keto-18, 20-hemiketal 体 (9) を得ることができた。また、本反応を利用して、20 $\alpha$ -methoxy-18, 20-hemiketal 構造を有する配糖体 (10) を合成した。



### 論文の審査結果の要旨

電極反応はクリーンな反応で、近年、合成化学への応用が盛んに検討されている研究分野である。

本論文では、陽極酸化反応を鍵反応とする化学変換反応を詳細に検討し、それを基に、生物活性官能基を有するトリテルペンオリゴ配糖体の合成に成功している。さらに、その過程で、分子内カルボニル基をメディエーターとする間接陽極酸化反応を発見し、それをを用いてステロイドの核間メチル基の酸化に成功している。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として充分価値あるものと認められる。