

氏名（本籍）	ふじもと ゆうき 藤本 裕貴（埼玉県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第273号
学位授与の日付	平成28年3月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	生物活性キサントン類の創製を指向した新合成法の開発
論文審査委員（主査）	教授 松本 隆司 教授 三浦 剛 教授 林 良雄

論文内容の要旨

キサントン類は、種々の高等植物および地味類などから見出される化合物群である。その骨格構造自体は単純であるが、多様な置換基および置換パターンからなる類縁体が数多く知られ、それぞれに興味深い生物活性が報告されている（Figure 1）。そのため、キサントン合成に関する研究は古くから

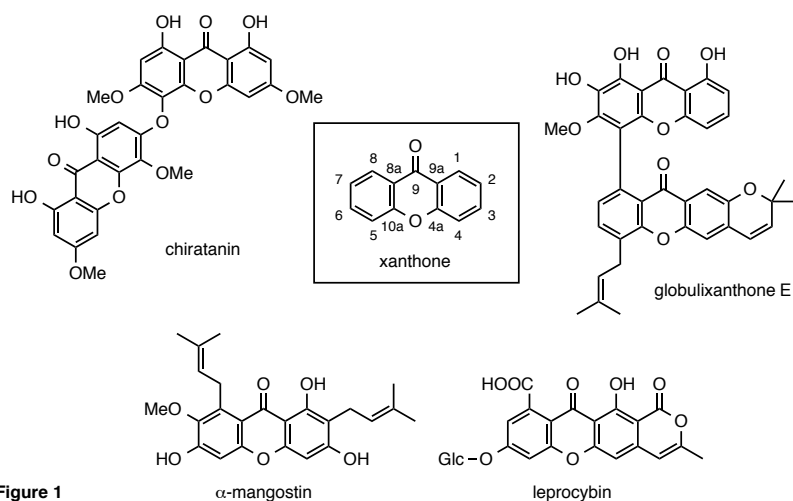


Figure 1

活発に行われてきた。しかし、キサントンの構造多様性に柔軟に対応できる新しい合成手法、特に、官能基許容性が高く、かつ多置換の誘導体とその位置化学を精緻に制御して合成できる手法の開発は、現在も重要な課題である。著者は本博士論文研究において、新たな生物活性キサントン類の創製による将来的な臨床研究への寄与を目的とし、フッ素置換芳香族化合物の特性を活用した、キサントン合成に関わる新手法の開発に取り組んだ。

1. Fries 型転位反応を用いたキサントン骨格の新規構築法

著者はまず、キサントン骨格そのものの構築法の開発に取り組み、Scheme 1 に示す手法を開発した。すなわち、オルト位にトリメチルシリル基をもつフェノール誘導体とオルト位にフルオロ基が置換した安息香酸誘導体とからエステル **1** を合成しておき、これに対し、THF 溶媒中、モレキュラーシーブス 4A (MS4A) 存在下で $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$ を作用させると一挙にキサントン **2** が生成するというものである。この反応では、まず、フッ化物イオンがケイ素原子を攻撃することにより生成するシリカートアニオン **I** から Fries 型転位反応が進行し、ベンゾフェノン中間体 **II** が生成する。このベンゾフェノン中間体 **II** は芳香族求核置換 ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) 反応を起こしやすい位置にオキシアニオンとフルオロ基をもつため、生成すると直ちに $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応を起こしてキサントンを与える。

この手法は三つの特長をもつ。すなわち、(1) アニオン生成に強塩基を用いないため官能基許容性が高い; (2) 炭素-炭素結合形成の過程が分子内反応であり、周辺置換基による立体反発の影響を受けにくい; (3) 合成容易なエステルから one-pot でキサントンが得られるため、合成効率がよい。なお、一連の反応においてフルオロ基はいくつもの役割を果たしている。すなわち、step 3 で脱離基として機能するばかりでなく、step 2 においては立体反発の影響を一層軽減しており、また、その強い電子求引性誘起効果によりカルボニル基の反応性の向上にも寄与している。さらに、step 4 でフッ化物イオンとして脱離した後、再度、step 1 でシリル基の活性化を担う。

Scheme 1

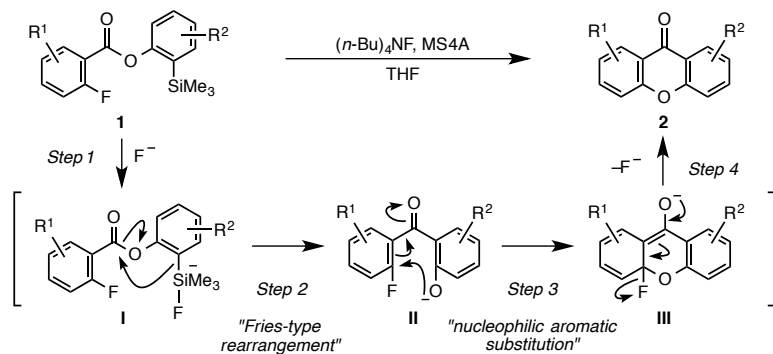
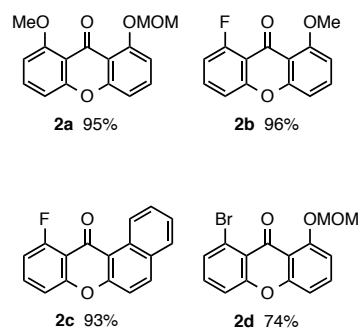
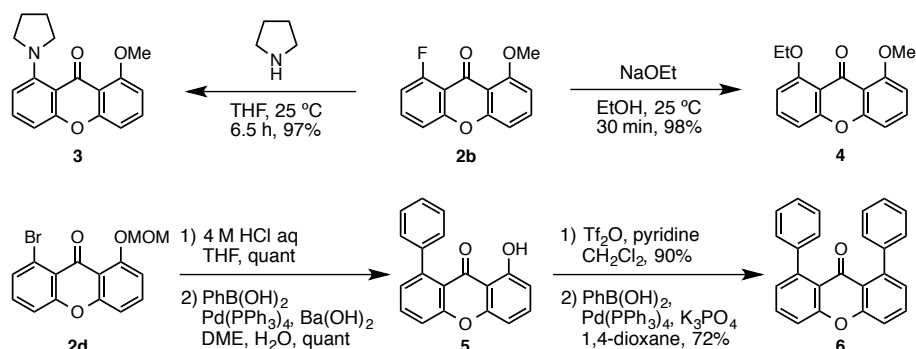


Figure 2



この反応は種々の置換基および置換形式をもつキサントンの合成に応用できる。なかでも、従来は容易でなかった C1 位および C8 位の両方に置換基をもつキサントン誘導体 (**2a-2d**, Figure 2) の合成を、収率よく達成できることは特筆に価する。また、C1 位や C8 位の置換基としてハロゲンが許容されるため、これらハロゲン置換基の官能基変換を利用して、広範囲の誘導体の合成が可能になる (Scheme 2)。

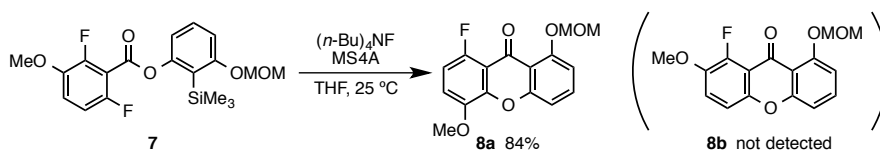
Scheme 2



2. 位置選択的な芳香族求核置換 (S_NAr) 反応を利用したキサントンの選択的合成法

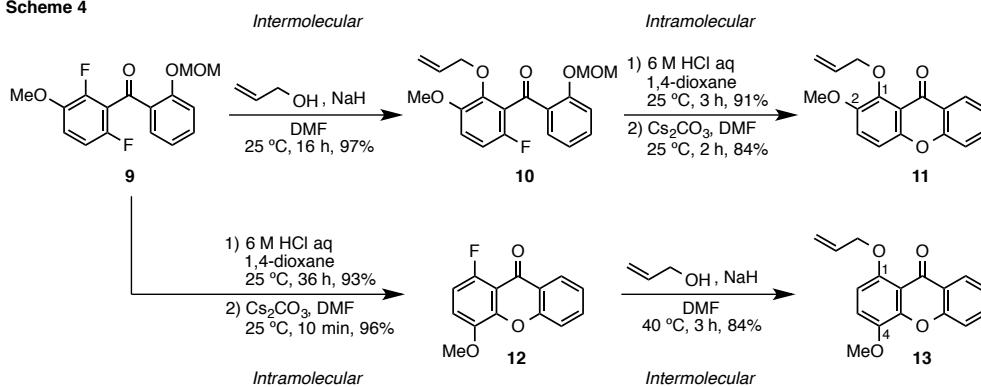
上述の Fries 型転位反応を用いたキサントン形成法を検討する途上, S_NAr 反応の位置選択性に関する興味深い知見を得た。すなわち, 脱離基となり得るフルオロ基を二つもち, その一方のオルト位にメトキシ基をもつエステル **7** の反応を試みたところ, キサントン **8b** は全く生成せず, キサントン **8a** のみが収率 84% で得られた (Scheme 3)。

Scheme 3



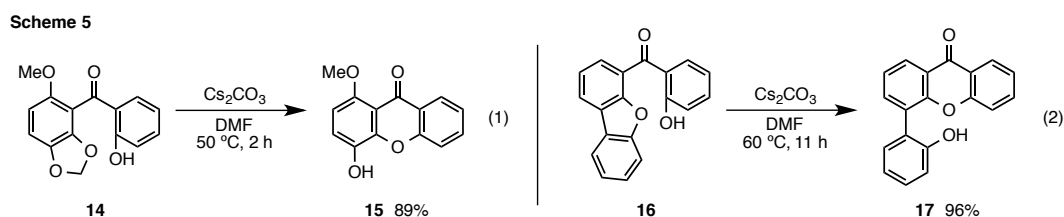
種々検討の結果, 同様の位置選択性は分子内 S_NAr 反応に限らず, 分子間 S_NAr 反応においても発現することを見出した。また, その主要因は, フルオロ基の置換した炭素原子のうち一方が, それに隣接する置換基の電子求引性誘起効果によって, 求電子的な性質を高められることによることも明らかにした。このことを利用すると, Scheme 4 に例示するように共通のベンゾフェノン誘導体を出発物質とし, 分子内 S_NAr 反応と分子間 S_NAr 反応の順番を入れ替えるだけで置換キサントンの位置異性体を容易に作り分けることが可能となった。

Scheme 4



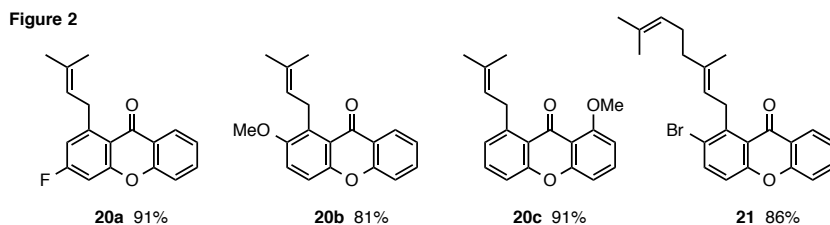
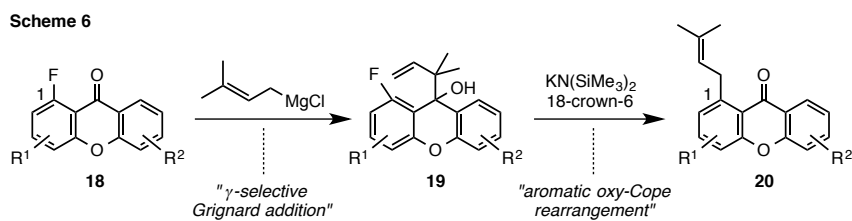
3. ひずみ五員環の開環を伴う分子内芳香族求核置換反応

つづいて、五員環のひずみ解消を駆動力とした S_NAr 反応を開発した(Scheme 5)。例えば、メチレンジオキシ基とメトキシ基をもつ化合物 **14** の分子内 S_NAr 反応は、五員環構造の開環を伴いながら進行し、4位にヒドロキシ基を備えたキサントン **15** を高収率で与える(式1)。また五員環構造としてジベンゾフランをもつ化合物 **16** の反応は、4位にヒドロキシフェニル基をもつキサントン **17** を収率よく与えた(式2)。この手法は、4位に置換基をもつキサントン誘導体を容易に合成できる点で有用である。

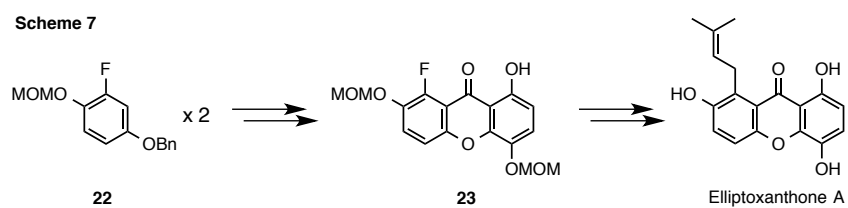


4. Aromatic oxy-Cope 転位反応を利用したキサントンの C1 位プレニル化法

プレニル基で修飾された類縁体は、天然キサントン類の多くの割合を占める。著者は、キサントン骨格にプレニル基を導入する新手法を開発した。すなわち、C1 位にフルオロ基をもつキサントン誘導体 **18** とプレニル Grignard 反応剤とを反応させて得たアルコール **19**



に対し、適切な条件下で塩基を作用させるとフルオロ基の結合した芳香環炭素を含む形で aromatic oxy-Cope 転位反応が進行し、つづくフッ化物イオンの脱離を経てプレニルキサントン **20** が高収率で得られるというものである(Scheme 6)。この手法は、従来法では困難であった C1 位のプレニル化を可能とし、また、ゲラニル化への応用も可能である(Figure 2)。さらに、aromatic oxy-Cope 転位という反応形式自体が報告例に乏しく、反応化学的にも興味深い。本手法を利用して、抗腫瘍性天然キサントン elliptoxanthone **A** の効率的全合成にも成功した(Scheme 7)。



【研究結果の掲載誌】

- 1) Fujimoto, Y.; Itakura, R.; Hoshi, H.; Yanai, H.; Ando, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2013**, *24*, 2575.
- 2) Fujimoto, Y.; Watabe, Y.; Yanai, H.; Taguchi, T.; Matsumoto, T. *Synlett* **2016**, *27*, 848.

論文審査の結果の要旨

藤本裕貴氏の論文は、生物活性キサントンの創製を目的とした新合成法の開発について述べたものであり、六章から成る。キサントン類は種々の高等植物および地位類などから見出される化合物群であり、多様な置換基および置換パターンから成る類縁体が数多く知られ、様々な生物活性が報告されている。そのためキサントン合成に関する研究は古くから行われてきたが、多置換キサントンを選択的かつ自在に合成できる手法の開発は、医薬品創製の観点において現在も薬学上重要な課題である。

第一章では、キサントン類の構造、生合成、生物活性について概説し、本研究の目的と意義について述べている。

第二章では、キサントン骨格形成のための新反応の開発について述べている。すなわち、オルト位にトリメチルシリル基をもつフェノールと、オルト位にフルオロ基をもつ安息香酸とから対応するエステルを合成しておき、適切な条件下でフッ化テトラブチルアンモニウムを作用させるとキサントンが生成するというものである。この反応は置換基による立体反発の影響を受けにくく、従来の手法では困難であった1位および8位の両方に置換基をもつ誘導体の合成を容易に実現できる。また、フッ化物イオンを用いる温和な塩基性条件で進行するため、置換基として種々の官能基を許容する。反応の適用範囲および得られる置換キサントンの種々の変換反応について詳細が述べられている。

第三章では、上記キサントン形成反応の、ビフェニルエーテル結合形成段階の特徴的な位置選択性の発見と、その応用について述べている。すなわち、ベンゾフェノン誘導体の芳香族求核置換反応において、脱離基となり得るフルオロ基が複数存在し、かつ、その一方にハロゲンやアルコキシ基などが隣接するとき、そのフルオロ基が選択的に置換を受けることを見出している。そして多くの実験結果に基づき、選択性の発現理由を理論的に考察している。また、この現象を応用し、同一のベンゾフェノン誘導体からキサントン誘導体の位置異性体を簡便に作り分ける方法を確立している。

第四章では、第三章で見出した知見に基づき開発した、五員環のひずみ解消を駆動力とした分子内芳香族求核置換反応について述べている。すなわち、メチレンジオキシ基をもつベンゾフェノン誘導体の分子内芳香族求核置換反応は、五員環構造の開環を伴いながら進行し、4位にヒドロキシ基をもつキサントン誘導体を高収率で与える。また、五員環構造としてジベンゾフランおよびベンゾフランのフラン部位を利用した場合にも同様の反応が進行し、それぞれ2-ヒドロキシフェニル基をもつキサントンおよびイソフラボン誘導体の効率的合成法となることを明らかにしている。

第五章では、キサントン骨格をプレニル修飾する新手法について述べている。この手法は、従来は困難であった1位にプレニル構造をもつキサントン誘導体の合成を可能にする。すなわち、まず、1位にフルオロ基をもつキサントンにプレニル Grignard 反応剤を作用させ、対応するγ付加体を選択的に合成し、それに対して、18-crown-6

の存在下にカリウムヘキサメチルジシラジドを作用させると、フルオロ基の結合した芳香環炭素を含む形で **oxy-Cope** 転位反応が進行し、つづくフッ化物イオンの脱離を経てプレニルキサントンが得られるというものである。反応の適用範囲、位置選択性および反応機構の詳細を、多くの実験を通じて明らかにしている。また、当該構造を含む天然キサントンの一つ **elliptoxanthone A** の全合成を達成し、反応としての有用性を実証している。

第六章では、本論文を総括している。

以上、本論文は、生物活性キサントンの創製に寄与する多くの新知見を含んでおり、薬学上貢献するところが大きい。よって博士（薬学）の学位論文として相応しいものと認める。