

2017年度 博士研究員研究成果報告書

氏名(所属研究室) 若森 晋之介(理工学研究科山田研究室)
研究課題 ベスカラジンおよびカスタラジンの合成研究
研究期間 2017年4月1日～2018年3月31日
研究成果概要

【背景】

エラジタンニン類はワインなどに含まれるポリフェノール的一种であり、1000種類以上の化合物が知られている。化学構造としては、D-グルコースに没食子酸がエステル結合した基本骨格を有する特徴があり、さらに没食子酸が酸化されたヘキサヒドロキシジフェノイル(HHDP)基やC-Oジガラート構造を有するものが多く、エラジタンニン類に構造的多様性をもたらしている。一方で、その生物活性は抗菌活性や抗腫瘍活性、脂質の過酸化抑制や殺線虫活性など多岐にわたっているが、これら生物活性と特異な構造との相関関係はあまり明らかになっていない。本問題の根本的な解決として、当研究室ではエラジタンニン類の全“部”合成を目指し、エラジタンニン類に特徴的な構造の構築法開発研究を展開している。即ち、軸不斉を制御したHHDP基の合成法やオルトキノンをを用いたC-Oジガラート構造の構築法を開発することで、多くのエラジタンニン類を合成可能とした。本研究をさらに発展させるためには、これら主要な構造のみならず、出現頻度は下がるものの、より複雑な構造を有する構成基を含むエラジタンニン類の合成が求められる。この要求に応えるため、複雑な構成基ノナヒドロキシトリフェノイル(NHTP)基を有するベスカラジン(1)およびカスタラジン(2)の合成研究を開始した。

化合物1および2は1967年にブナ科の一種 *Castanea sativa* および *Quercus sesseliflora* の木質より単離されたC-グリコシドエラジタンニンである (Figure 1)¹⁾。本化合物は鎖状グルコース誘導体であり、HHDP基がさらに酸化され3つのガロイル基から構成されるNHTP基が、1位とのC-グリコシド結合を介して存在している。NHTP基に二箇所ある軸不斉は、CDスペクトルの理論計算によって推定されている²⁾。しかし、NHTP基を合成する手法がないため、全合成による構造確認はされていない。そのため、本化合物の合成研究には、全部合成の一端を担うという目的に加え、1および2の構造確認という目的がある。

【結果】

カスアリニンの全合成と1-OHの立体化学の決定

化合物1および2の全合成に向け、昨年には、C-グリコシド結合を形成した3をジアステレオ選択的に合成する経路を確立した。しかし、C-グリコシル化で発生した1-OHの立体化学は未決定であったため、天然物であるカスアリニン(4)に導き決定した (Scheme 1)。まず、これまでの研究で得られている3のBn基を除去することで4を合成し、得られた4と単離文献³⁾の¹Hおよび¹³C NMRスペクトルを比較したが一致しなかった。単離文献³⁾にカスアリニンをメチル化したデータも記載してあったので、4のヒドロキシ基をメチル基で保護して5に変換し比較した。その結果、5

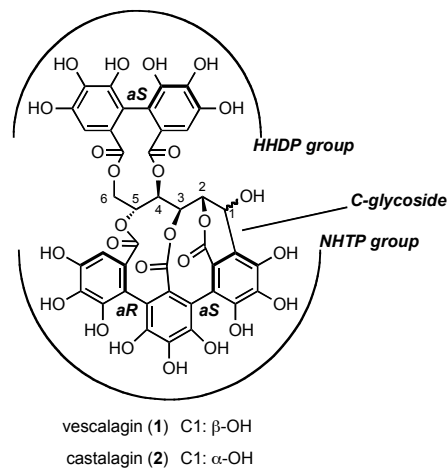
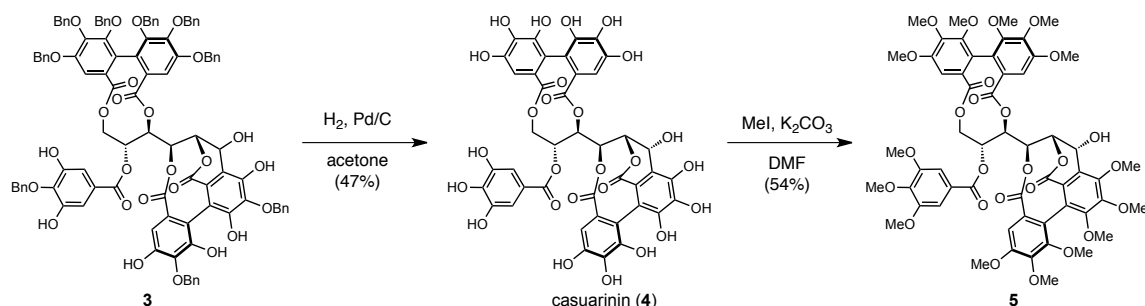


Figure 1. Structure of vescalagin (1) and castalagin (2)

の $^1\text{H NMR}$ は、カスアリニンのメチル化体のものと一致した (**Figure 1**)。そのため、カスアリニン (**4**) の初の全合成を達成したと確定し、**3** の 1-OH の立体化学を *S* と決定した。



Scheme 1. The total synthesis of casuarinin (**4**)

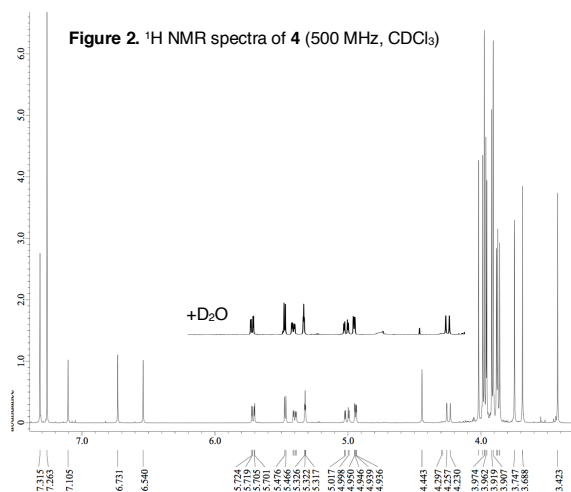


Figure 2. $^1\text{H NMR}$ spectra of **4** (500 MHz, CDCl_3)

$^1\text{H NMR}$	15Me-casuarinin(ref7)	synthesis (15Me)	Δ
	T. Okuda et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1983, 1765 200 MHz CDCl_3	WKA179-01A 2017 500 MHz CDCl_3 (TMS=0.0) +0.02	(ref7)-(synth.)
1-H	5.50 d (5)	5.49 d (5.1)	0.01
2-H	4.95 dd(5, 2)	4.96 dd (5.1, 2.1)	-0.01
3-H	5.35 t (2)	5.34 t (2.1)	0.01
3-H	5.74 dd (9, 2)	5.73 dd (9.1, 2.0)	0.01
5-H	5.41 dd (9, 3)	5.42 dd (9.1, 3.2)	-0.01
6-H	4.26 d (13)	4.26 d (13.2)	0.00
6-H	5.03 dd (13, 3)	5.03 dd (13.2, 3.2)	0.00
HHDP	6.56 s	6.56 s	0.00
HHDP	6.76 s	6.75 s	0.01
HHDP	7.13 s	7.12 s	0.01
galloyl	7.35 s, 2H	7.34 s	0.01
OH	記載なし	4.46 s	
Me	4.04-3.46 s, 15H	4.04 -3.44 s, 15H	0.00-0.02

HHDP基を構築可能な新たな銅(II)錯体と5つのエラジタンニンの形式合成

従来の酸化的カップリングでは、溶媒にMeOHを用いており、基質によっては溶解性が悪いことと、副反応である加溶媒分解が問題であった。また、糖をテンプレートとして立体選択的にHHDP基を構築しているため、単純な二量化反応と比べ、立体的な制約が大きいと考えられる。そのため**6**から**7**に変換する既知反応⁴⁾を用いて、分子内酸化的カップリングによってピナフチル基を構築している報告⁵⁾を参考に検討した (**Table 1**)。その結果、 $[\text{Cu}(\text{OH})\cdot\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ がジクロロメタン溶媒で良好な結果を与えた。また、従来の2,3-O-HHDP基の構築では生成物は褐色固体であり、ヒドロキシ基を保護した後に収率を算出するが、本手法で得られた生成物は白色固体であった。対照実験として従来法をジクロロメタン溶媒で検討したが、反応は進行しなかった。なお、 $\text{Mn}(\text{acac})_3$ や FeCl_3 は全く反応が進行しなかった。

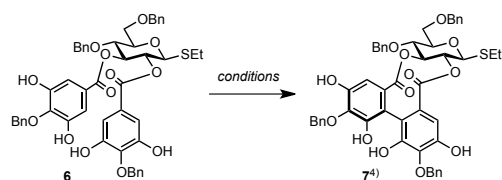
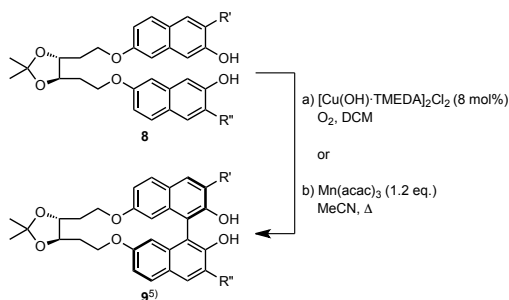


Table 1. Study of constructing HHDP group

Entry	conditions	result
1	$[\text{Cu}(\text{OH})\cdot\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$, DCM	7 (81%)
2	CuCl_2 , <i>n</i> -BuNH ₂ , DCM	NR
3	$\text{Mn}(\text{acac})_3$, MeCN, 65 °C	NR
4	FeCl_3 , MeOH, rt to 60 °C	NR



以下に[Cu(OH)·TMEDA]₂Cl₂の詳細を示す (Figure 3)。[Cu(OH)·TMEDA]₂Cl₂は、CuClを酸素雰囲気下、TMEDAと反応させて得られる二核錯体⁶⁾であり、その安定性から市販もされている。多くの極性溶媒に可溶であり、酸素雰囲気下において酸化的フェノールカップリングの触媒として用いられている⁶⁾。HHDP基構築に適用した場合、ジクロロメタン溶媒のみで酸化的カップリングが可能であり、その操作も容易である。

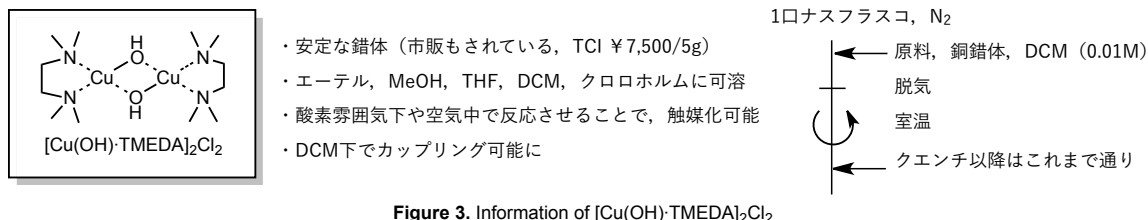


Figure 3. Information of [Cu(OH)·TMEDA]₂Cl₂

本錯体を用いた酸化的カップリングの条件を最適化した (Table 2, 3)。その結果, 窒素雰囲気下, 銅錯体を2.2 eq.用いることで反応が完結することを明らかにした。また, 酸素雰囲気下ではカップリング体7が得られなかったことから, 生じたベンジラジカル中間体が酸素によって酸化されたことが示唆された。そのため, 本錯体の触媒化には他の再酸化剤の検討が必要である (なおCuCl₂/AgClの例はあり)。今後は, 電解酸化などを利用して触媒化の検討を行う。また, 配位子であるジアミンを変化させることで, ガロイル基の酸化に最適化した錯体の調製も行う計画である。

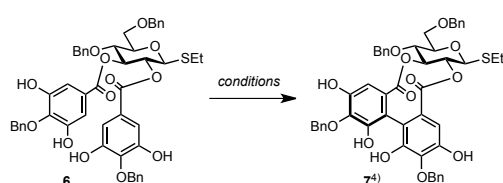


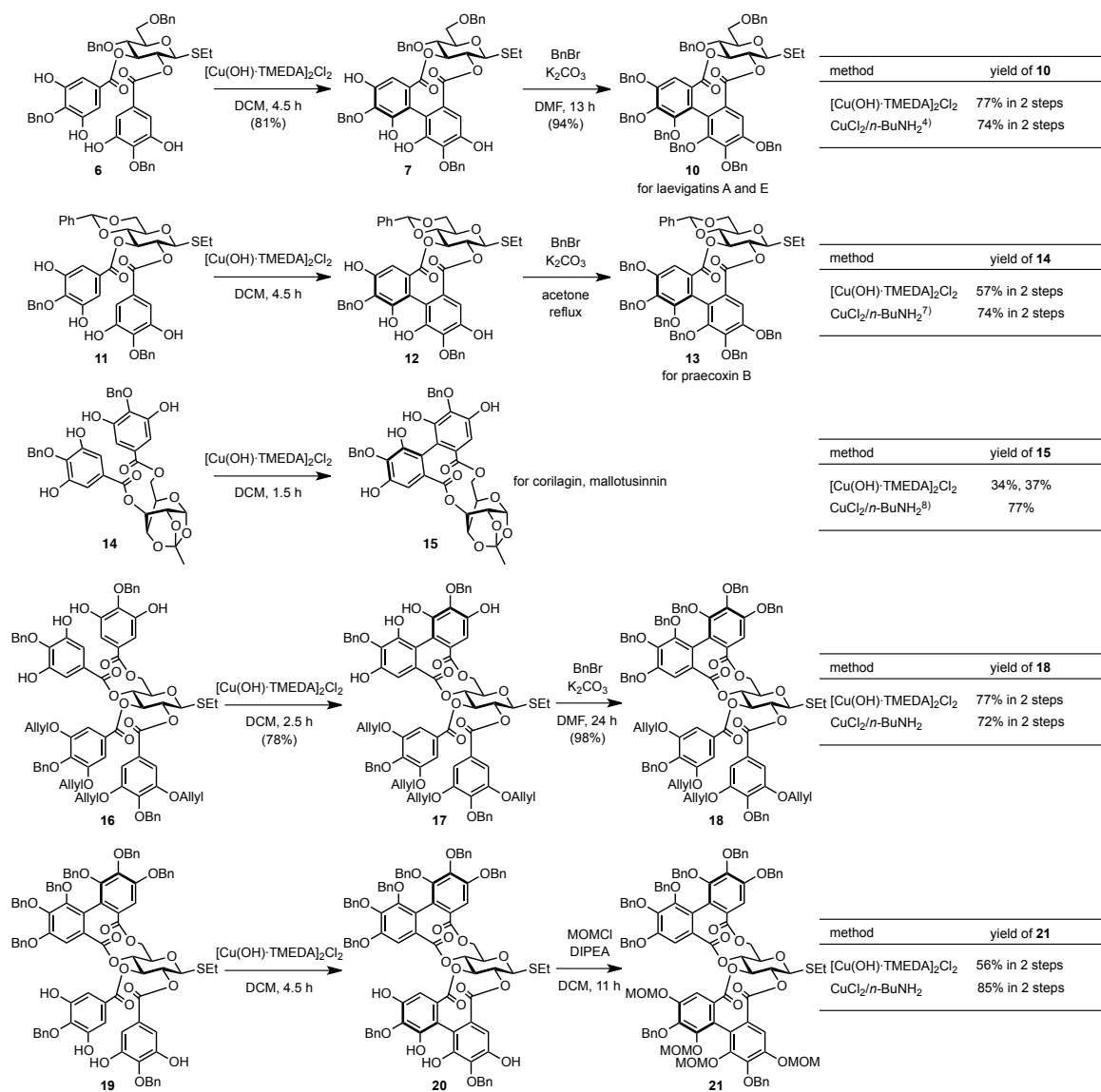
Table 2. Study of equivalent of Cu complex

Entry	complex	result
1	1.2 eq.	半分程度で停止 (4 h)
2	2.2 eq.	完結

Table 3. Study of atmosphere

Entry	under	result
1	air	multi
2	O ₂	multi
3	N ₂	完結

これまでの合成されているHHDP基の構築に適用可能か調査した (Scheme 2)。その結果, 4,6-O・2,3-O・3,6-O のどのHHDP基構築にも使用でき, laevigatin A・E⁴⁾, praecoxin B⁷⁾および corilagin・mallotusin⁸⁾の形式合成を達成した。さらに, 本研究の基質にも適用可能であったため, 新しい手法として確立できたものと考えている。なお, 収率にバラつきがあったため, 条件の最適化を行う予定である。



Scheme 2. Oxidative coupling reactions with Cu-TMEDA complex

【成果】

学術論文

- ① H. Yamada, T. Hirokane, K. Ikeuchi, S. Wakamori
“Fundamental methods in ellagitannin synthesis”
Nat. Pro. Commun. **2017**, *12*, 1351–1358.
- ② K. Kaneko, S. Wakamori, K. Ikeuchi, H. Yamada
“Total Synthesis of Lagerstannin C: Follow up of the Khanbabae’s Synthesis”
Synthesis **2017**, *49*, 5003–5006.
- ③ S. Ashibe, K. Ikeuchi, Y. Kume, S. Wakamori, Y. Ueno, T. Iwashita, H. Yamada
“Non-enzymatic Oxidation of a Pentagalloylglucose Analog to Ellagitannins” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, in press.
- ④ A. Motoyama, T. Arai, K. Ikeuchi, K. Aki, S. Wakamori, H. Yamada
“ α -Selective glycosylation of 3,6-*O*-xylylene bridged glucosyl fluoride”
Synthesis **2018**, 282-20.

学会発表

- ① ○若森晋之介
「カスアリニンの全合成」
第52回天然物化学談話会, 1, 熱川 (静岡), 2017年7月 (ポスター)
- ② ○嶋田浩聡, 池内和忠, 若森晋之介, 山田英俊
「長さが異なる架橋を有するフッ化グルコシルを用いたグリコシル化反応」
第36回糖質学会年会, 1A-09, 旭川, 2017年7月 (口頭)
- ③ ○山田英俊, 若森晋之介, 池内和忠
「C-グリコシドエラジタンニン, カスアリニンの全合成」
新学術領域研究「中分子戦略」第4回成果報告会, A01-3, 京都, 2017年7月 (口頭)
- ④ ○若森晋之介, 松本慎太郎, 池内和忠, 山田英俊 (関西学院大理工)
「C-グリコシドエラジタンニン類の合成研究」
第59回天然有機化合物討論会, 10, 札幌, 2017年9月 (口頭)
- ⑤ ○Shinnosuke Wakamori, Shintaro Matsumoto, Kazutada Ikeuchi, Hidetoshi Yamada
“Total Synthesis of Casuarinin as a C-glycosidic ellagitannin”
The 11th International Symposium on Integrated Synthesis), The 3rd International Symposium on Middle Molecular Strategy, P-63, Awaji (Japan), Nov. 2017 (poster)
- ⑥ ○Kazutada Ikeuchi, Tatsuya Ueji, Shinnosuke Wakamori, Hidetoshi Yamada
“First Total Synthesis of Neostriatinin”
The 11th International Symposium on Integrated Synthesis), The 3rd International Symposium on Middle Molecular Strategy, P-66, Awaji (Japan), Nov. 2017 (poster)
- ⑦ ○Hiroaki Shimada, Kazutada Ikeuchi, Shinnosuke Wakamori, Hidetoshi Yamada
“Conformation analysis of 3,6-*O*-bridged glucose derivatives”
The 11th International Symposium on Integrated Synthesis), The 3rd International Symposium on Middle Molecular Strategy, P-67, Awaji (Japan), Nov. 2017 (poster)

- ⑧ ○Hajime Hashimoto, Shinnosuke Wakamori, Kazutada Ikeuchi, Tsutomu Hatano, Hidetoshi Yamada “Synthetic Study of Nobotanin D and Pterocarinin C”
The 11th International Symposium on Integrated Synthesis, *The 3rd International Symposium on Middle Molecular Strategy*, P-68, Awaji (Japan), Nov. 2017 (poster)
- ⑨ ○橋本肇, 池内和忠, 若森晋之介, 山田英俊
「四量体エラジタンニンNobotanin Kの構成単量体である天然エラジタンニンの合成」
日本化学会第98回春季年会, 1D1-13, 千葉, 2018年3月 (口頭)
- ⑩ ○萩森資, 嶋田浩聡, 池内和忠, 若森晋之介, 山田英俊
「3,6-O-[1,1'-(ブタン-1,4-ジイル)ジベンゼン-2,2'-ビス(メチレン)]架橋フッ化グリコシドのグリコシル化反応」
日本化学会第98回春季年会, 3D2-54, 千葉, 2018年3月 (口頭)

【文献】

- 1) W. Mayer, W. Gabler, A. Riester, H. Korger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 707, 177.
- 2) Y. Matsuo, H. Wakamatsu, M. Omar, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2015**, 17, 46.
- 3) (a) Okuda, T.; Yoshida, T.; Ashida, M. *Heterocycles* **1981**, 16, 1681. (b) Okuda, T.; Yoshida, T.; Ashida, M.; Yazaki, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 22, 1765.
- 4) T. Hirokane, K. Ikeuchi, H. Yamada, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 33, 7352.
- 5) B. H. Lipshutz, Y. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7017.
- 6) M. Noji, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7983.
- 7) T. Hirokane, N. Michihata, N. Asakura, Y. Kasai, T. Mitamura, H. Yamada
天然有機化合物討論会講演要旨集, **2010**, 52, 283.
- 8) 山下孝平, *関西学院大学大学院修士論文*, **2017**.

以上