

2016 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 2016年6月1日~2017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-glucose 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 hexahydroxydiphenoyl (HHDP) 基や C-O digallate 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めている。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 digallate 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 nonahydroxytriphenoyl (NHTP) 基を有する vescalagin (1) および castalagin (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】

ピラノース中間体の合成経路確立

化合物 1 および 2 の C-グリコシド結合や NHTP 基の軸不斉は、その生合成に由来すると考えられる。そのため推定されている生合成経路を留意し、ピラノース中間体の合成経路を確立した (Scheme 1)。即ち、D-glucose を出発物質とし、没食子酸誘導体の導入や酸化的カップリングなど計 9 工程を経て 4,6 位に HHDP 基を有する 3 に導いた。続いて、ヒドロキシ基をベンジル基で保護し、アリル基の除去および酸化的カップリングにより 2,3 位の HHDP を構築した 4 を合成した。次に、ヒドロキシ基を MOM 基で保護し、エチルチオ基の加水分解を行い、ピラノース 5 を得た。

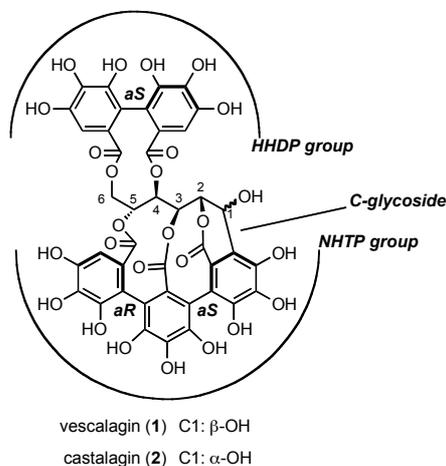
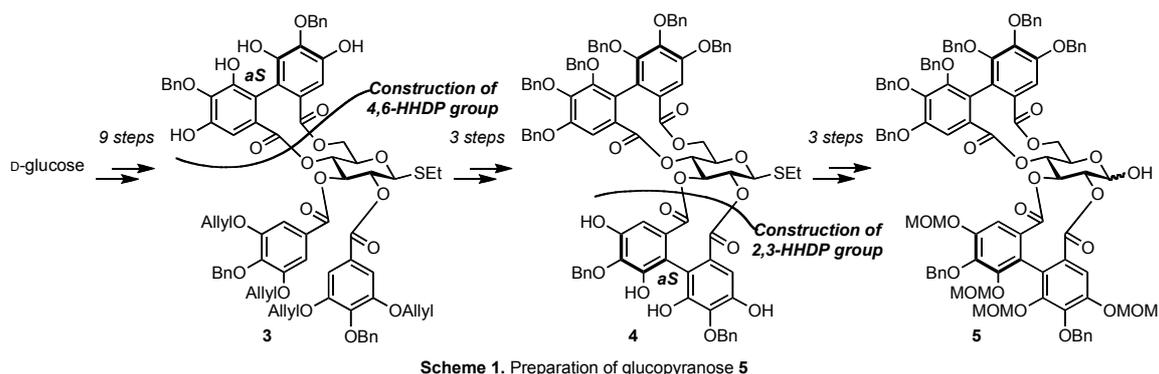
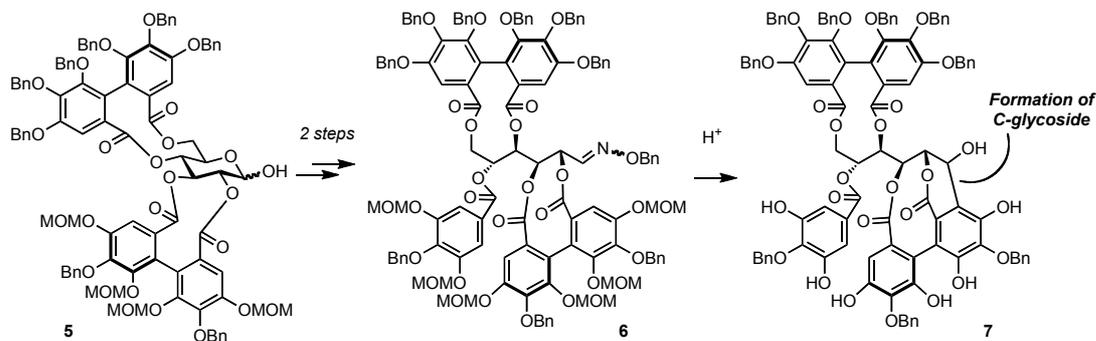


Figure 1. Structure of vescalagin (1) and castalagin (2)



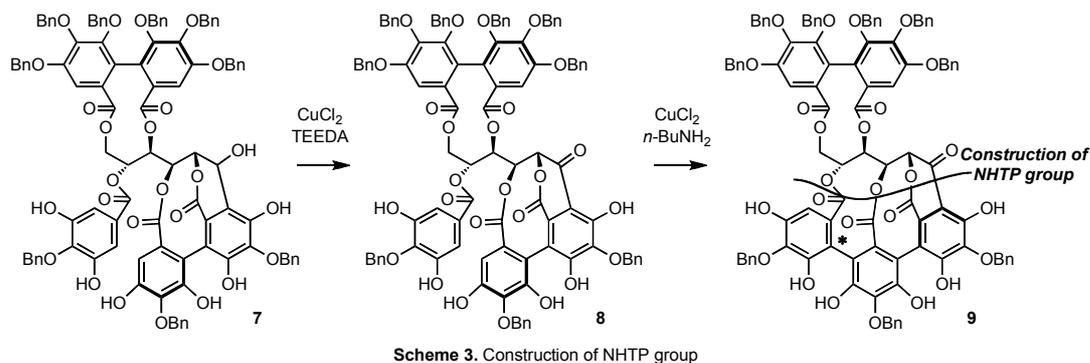
C-グリコシド結合の形成

次に C-グリコシド結合の形成過程を述べる (Scheme 2)。ピラノース **5** を *O*-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いてオキシムに変換し、生じた 5 位ヒドロキシ基を没食子酸誘導体でエステル化することで **6** に導いた。続いて酸で処理すると、MOM 基の除去と C-グリコシドの形成が一挙に進行し、C-グリコシドエラジタンニン誘導体 **7** を合成することができた。



NHTP基の構築

続いて NHTP 基を構築した (Scheme 3)。C-グリコシドエラジタンニン誘導体 **7** に対し様々な反応剤を用いたが、望む NHTP 基を得られなかった。しかし、酸化剤として塩化銅/*N,N,N',N'*-テトラエチルエチレンジアミン錯体を用いると、ベンジル位が酸化された **8** を与えることが明らかとなった。このため **8** に対して塩化銅/*n*-ブチルアミン錯体を利用した酸化的カップリングを行うと、**9** が単一のジアステレオマーとして得られた。新しく生成した軸不斉は、X 線結晶構造解析を用いて決定する予定である。この **9** を用いて、ベスカラジン (**1**) およびカスタラジン (**2**) の全合成に向け、検討している。



【成果】

学術論文

- ① 若森晋之介（関西学院大理工）
「複雑な炭素骨格の構築-リアノドールの全合成-」
有機合成化学協会誌, in press
- ② H. Yamada, T. Hirokane, K. Ikeuchi, S. Wakamori
「Fundamental methods in ellagitannin synthesis」
Nat. Pro. Commun. in press

学会発表

- ① ○若森晋之介（関西学院大理工）
「抗酸化活性を有するエラジタンニン類の合成研究」
第21回生理活性をあまり意図しない自由な天然物合成勉強会, 番号なし, 東京, 2017年3月
- ② ○若森晋之介, 池内和忠, 山田英俊（関西学院大理工）
「ベスカラジンおよびカスタラジンの合成研究」
第3回新学術領域研究「中分子戦略」若手シンポジウム, 番号なし, 京都, 2017年3月
- ③ ○若森晋之介, 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であるベスカラジンおよびカスタラジンの合成研究」
日本化学会第97回春季年会, 3C6-32, 横浜, 2017年3月
- ④ ○上地達矢, 池内和忠, 若森晋之介, 山田英俊（関西学院大理工）
「ネオストリクチニンの合成研究」
日本化学会第97回春季年会, 3C6-51, 横浜, 2017年3月
- ⑤ ○嶋田浩聡, 池内和忠, 若森晋之介, 山田英俊（関西学院大理工）
「3,6-O-[1,1'-(プロパン-1,3-ジイル)-ジベンゼン-2,2'-ビス(メチレン)]架橋グルコースを用いた高 α 選択的グリコシル化反応」
日本化学会第97回春季年会, 1C7-29, 横浜, 2017年3月
- ⑥ ○伊藤優樹, 嶋田浩聡, 若森晋之介, 池内和忠, 山田英俊（関西学院大理工）
「3,6位を [1,1'-(エタン-1,3-ジイル)-ジベンゼン-2,2'-ビス(メチレン)] 基で架橋した2-デオキシグルコースを用いた α -選択的グリコシル化反応」
日本化学会第97回春季年会, 2PB-093, 横浜, 2017年3月

【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.

以上