

平成21年 4月30日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18780086

研究課題名(和文) ツユクサ青色色素コンメリニンの全合成

研究課題名(英文) Total synthesis of commelinin: A blue pigment from *Commelina communis*

研究代表者

尾山 公一 (Oyama Kin-ichi)

名古屋大学・物質科学国際研究センター・技術職員

研究者番号：80402460

研究成果の概要：

日本の伝統文化の友禅染に使われる青色色素であるツユクサの青色色素コンメリニンの化学全合成を目指し、構成成分であるアシル化アントシアニンのマロニルアオバニンの合成研究を行った。その結果、アントシアニンの酸化的合成方法を新たに見出し、配糖化フラベノールが酸化により容易にアントシアニンへと変換できることを明らかにした。これを鍵反応としてシアニジン 3-O-グルコシド、アピゲニニジン 5-O-グルコシドの全合成に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,600,000	0	1,600,000
2007年度	900,000	0	900,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	270,000	3,670,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

キーワード：アシル化アントシアニン、空気酸化

1. 研究開始当初の背景

ツユクサの青色色素コンメリニンは、友禅染の下絵に使われる青色色素で、アシル化アントシアニンのマロニルアオバニン、配糖化フラボン、マグネシウムイオンからなる分子量が9 kDaでナノサイズにも及ぶ巨大超分子金属錯体色素である。天然に存在するこのような巨大超分子の合成例はなく、全合成が達成されれば、生物有機化学の分野において大

きなインパクト及び波及効果を与えると考えた。構成成分のうち配糖化フラボンの合成は既に完了していたので、マロニルアオバニンを合成して、コンメリニンの全合成を行う計画を立てた。アントシアニンの合成研究は、1930年頃のロビンソンらのアルドール反応による報告以来ほとんど進歩はなく、アシル化アントシアニンの合成例は全くなかった。

従って、アシル化アントシアニンの新規合成方法を開拓し、マロニルアオブアニンが合成できれば、コンメリニンの全合成を達成することが出来る状況であった。

2. 研究の目的

アシル化アントシアニンの新規合成方法を開発してマロニルアオブアニンの全合成を達成し、アントシアニンの一般的で汎用性のある合成方法を確立する。マロニルアオブアニンの全合成を達成した後は、合成したマロニルアオブアニンと既に合成している配糖化フラボンとマグネシウムイオンからコンメリニンの全合成を行って、超分子金属錯体色素形成における分子認識の機構解明を行う。

3. 研究の方法

これまで誰も着想し得なかったフラベノール配糖体を鍵中間体とする酸化的な新規アシル化アントシアニン合成法を立案し、マロニルアオブアニンの合成研究を行って、一般的で汎用性のあるアントシアニンの合成方法を確立を目指した。まずは、比較的簡単な構造のアントシアニンであるシアニジン 3-O-グルコシド、アピゲニニジン 5-O-グルコシドの合成を配糖化フラベノールを酸化的にアントシアニンへと変換する方法を鍵反応に行った。

さらに、シアニン(シアニジン 3,5-O-ジグルコシド)、シソの葉のアシル化アントシアニンであるシソニンと徐々に複雑な構造のアントシアニンの合成研究を行って最終的にマロニルアオブアニンを合成に着手して、コンメリニンの全合成を目指した。

4. 研究成果

フラベノール配糖体が、塩化水素-MeOHの酸性条件下で空気酸化によりアントシアニンへと変換できることを見出し、これを鍵反応としてシアニジン 3-O-グルコシドの全合成を達成した(*Org. Lett.*2006)。さらに、よりマイルドなフラベノール配糖体からアントシアニンへの変換条件として TFA-MeOHの酸性条件下で空気酸化により容易に変換可

能であることを見出し、アピゲニニジン 5-O-グルコシドの全合成にも成功した(日本農芸化学会 2009 年度)。また、初めてのアシル化アントシアニンの合成として、ロビンソン法を用いてバーベナの赤紫色の花色素であるペラルゴニジン 3-O-6"-O-アセチル-グルコピラノシドの合成にも達成した(*Tetrahedron Lett* 2007)。現在、これらの知見を総動員して、マロニルアオブアニンの全合成を目指し、合成研究を継続している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. "Identification and characterization of flavonoids as sialyltransferase inhibitors" K. I.P.J. Hidari, K.i. Oyama, G. Ito, M. Nakayama, M. Inai, S. Goto, Y. Kanai, K.-i. Watanabe, K. Yoshida, T. Furuta, T. Kan, T. Suzuki, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, 382, 609-613. 査読有
2. "Synthesis of oriented anti-virus 7-O-substituted apigenins" K.i. Oyama, T. Kondo, K. Yoshida, *Heterocycles* **2008**, 76, 1607-1615. 査読有
3. "Synthesis of procyanidins by stepwise- and self-condensation using 3,4-*cis*-4-acetoxy-3-O-acetyl-4-dehydr-o-5,7,3'4'-tetra-O-benzyl-(+)-catechin and (-)-epicatechin as a key building monomer" K.i. Oyama, M. Kuwano, M. Ito, K. Yoshida, T. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3176-3180. 査読有
4. "Synthesis of pelargonidin 3-O-6"-O-acetyl- β -D-glucopyranoside, an acylated anthocyanin, via the corresponding Kaempferol glucoside" K.i. Oyama, S. Kawaguchi, K. Yoshida, T. Kondo, *Tetrahedron Lett.*

- 2007, 48, 6005-6009. 査読有
5. "Analysis of benzylation products of (+)-catechin" S. Nakamura, K.i. Oyama, T. Kondo, K. Yoshida, *Heterocycles* **2007**, 73, 451 - 460. 査読有
 6. "A novel and efficient synthesis of cyanidin 3-*O*- β -D-glucoside from (+)-catechin via a flav-3-en-3-ol as a key intermediate" T. Kondo, K.i. Oyama, S. Nakamura, D. Yamakawa, K. Tokuno, K. Yoshida, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3609-3612. 査読有

[学会発表] (計 14 件)

- 1) 日本農芸化学会 2009 年度 (平成 21 年度) 福岡、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡 (2009.3.29) "生合成経路に基づくアントシアニンの新規合成方法の開発" 尾山公一、関口由起子、近藤忠雄、吉田久美
- 2) 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、名古屋大学、名古屋 (2008.11.9) "3,4-ジアセトキシフラバン誘導体を用いたプロシアニジンの合成" 尾山公一、桑野美幸、伊藤実恵、吉田久美、近藤忠雄
- 3) 第 50 回天然有機化合物討論会、福岡、(2008.10.1) "花色素アントシアニンの新規合成" 近藤忠雄、尾山公一、ビヨロイ エイリアン、中村早岐、得能一成、河口聡史、山川大輔、吉田久美
- 4) 日本農芸化学会 2008 年度 (平成 20 年度) 名古屋、名城大学 (2008.3.28) "シアニンの合成研究" 尾山公一、近藤忠雄、吉田久美
- 5) 日本農芸化学会 2008 年度 (平成 20 年度) 名古屋、名城大学 (2008.3.28) "アジサイの青色発色に関与する 5-*O*-アシル化キナ酸の合成研究 (2)" 関口由起子、鈴木昌子、尾山公一、近藤忠雄、吉田久美
- 6) 日本農芸化学会 2008 年度 (平成 20 年度) 名古屋、名城大学 (2008.3.28) "配糖化フラボノールの金属還元によるアントシアニンへの変換" 近藤忠雄、BJOROBY, Oerjan, 尾山公一、吉田久美
- 7) 日本農芸化学会 2007 年度 (平成 19 年度) 関西・中部支部合同大会、中部大学、愛知 (2007.9.22) "バーベナの赤色紫花弁に含まれるアシル化アントシアニンの全合成" 尾山公一、河口聡史、近藤忠雄、吉田久美
- 8) 日本化学会第 87 春季年会、関西大学、大阪 (2007.3.28) "フラベノールグルコシドを鍵中間体とするアントシアニンの合成研究" 尾山公一、近藤忠雄、吉田久美
- 9) 日本農芸化学会 2007 年度 (平成 19 年度) 大会、京都 (2007.3.26) "アントシアニン 3-グルコシドの合成研究" 中村早岐、尾山公一、山川大輔、吉田久美、近藤忠雄
- 10) NPO バイオものづくり中部 第 4 回糖鎖分科会 (平成 18 年度) 「糖鎖科学若手研究者から産業界への提案」名古屋大学 VBL ベンチャーホール、名古屋 (2007.3.22) "配糖化フラボノイドの合成と機能" 尾山公一
- 11) 第 37 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、愛知工業大学、名古屋 (2006.11.13) "生合成経路に倣ったアントシアニンの新規合成法の開発" 尾山公一、中村早岐、山川大輔、得能一成、吉田久美、近藤忠雄
- 12) XXIII International Conference on Polyphenols, Canada (2006.8.22) "Synthesis of Neochlorogenic acid and Other 5-*O*-acylquinic acid Derivatives Involved in Blue Color Development of Hydrangea" Kumi Yoshida, Masako Suzuki, Kin-ichi Oyama, Tadao Kondo
- 13) XXIII International Conference on Polyphenols, Canada (2006.8.22) "Synthetic Study on Natural Anthocyanins" Tadao Kondo, Satoshi

Kawaguchi, Saki Nakamura, Kin-ichi Oyama, Kumi Yoshida

- 14) ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto (2006.7.24) “Synthesis of Cyanidine 3-*O*- β -D-glucoside” Kin-ichi Oyama, Saki Nakamura, Daisuke Yamakawa, Kazunari Tokunou, Kumi Yoshida, Tadao Kondo,

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：アントシアニン類の製造方法及びフラベノール誘導体

発明者：吉田久美、近藤忠雄、尾山公一

権利者：名古屋大学

種類：特願

番号：2007-317648

出願年月日：平成12年12月7日

国内外の別：国内

[その他]

2007 年度 (第 20 回) 有機合成化学協会研究
企画賞 大正製薬 研究企画賞

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾山 公一 (Oyama Kin-ichi)

名古屋大学・物質科学国際研究センター・
技術職員

研究者番号：80402460

(2) 研究協力者

吉田 久美 (Yoshida kumi)

名古屋大学・情報科学研究科
准教授

研究者番号：9021069