

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月25日現在

機関番号：34504
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22550047
 研究課題名（和文） アキシアル・リッチ糖に立脚した全合成と反応開発
 研究課題名（英文） Total syntheses and reaction developments
 on the basis of axial-rich sugars
 研究代表者
 山田 英俊（YAMADA HIDETOSHI）
 関西学院大学・理工学部・教授
 研究者番号：90200732

研究成果の概要（和文）：

アキシアル・リッチな立体配座に固定した糖の特性を活用して、(1) エラジタンニン類の合成、及び(2) 立体選択的なグリコシル化反応を進展させた。(1) では、ピラノース環を開かずにアキシアル・リッチなエラジタンニンを合成する経路を構築し、エラジタンニン全合成の分野をさらにリードした。(2) では、立体配座をアキシアル・リッチに固定した糖を用いることで実際に使える高 α 選択的なグリコシル化反応を開発した。

研究成果の概要（英文）：

Utilizing the unique property of sugar derivatives, which conformation were locked into the axial-rich conformation, we developed (1) synthesis of ellagitannins and (2) stereoselective glycosylation reactions. In the research for (1), new synthetic routes for the axial-rich ellagitannins were developed to increase the lead in the aria of ellagitannin synthesis. For (2), highly α -selective glycosylations were developed by applying the sugars locked to the axial-rich conformations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：合成有機化学・天然物合成

1. 研究開始当初の背景

本研究は、アキシアル・リッチな立体配座に固定した糖の特性を活用して、(1) エラジタンニン類の合成、及び(2) 立体選択的なグリコシル化反応を進展させる内容である。

研究開始当初の背景は、それぞれ以下のようであった。

(1) エラジタンニン類は、千種類に近い化合物が報告されている大きな化合物群である。複雑な混合物として天然に存在するため、

単離が困難で、単離量の少ない事が多く、十分な生物活性の調査を行いにくい原因になっている。そのため、化学合成による量的供給や、システマティックに修飾した類縁体の供給が待たれている。エラジタンニンの全合成は、これまでに Feldmann ら (米), Khanbabaee ら (独), Spring ら (英) が成功している。しかし、合成されてきたのは、全て糖の立体配座が通常形式であるエカトリアル・リッチなエラジタンニンばかりである。糖の酸素官能基の多くが、アキシアル配向した立体配座を取るアキシアル・リッチなエラジタンニンの合成を達成したのは代表者のグループだけである。しかし、ピラノース環を一度開く長い合成経路が必要で、合成効率が低かった。

(2) 現在の糖科学は、糖鎖の生理活性に重心がある。化学合成を基盤として複雑な糖鎖を合成している研究者は、現状で使える限られた反応を駆使し、大変な努力を重ねて合成を行っている。大変な理由は、糖鎖合成に実用できる反応の種類が少ないためである。例えば、グルコースを α 選択的に導入する反応さえ、決め手となる信頼性の高い方法が無い。

2. 研究の目的

本研究では、立体配座をアキシアル・リッチに固定した糖を用いることで、次の二点の達成を目的とした。

(1) ピラノース環を開かずにアキシアル・リッチなエラジタンニンを合成する経路を構築し、エラジタンニン全合成の分野を、さらにリードすること。

(2) 実際に使える高立体選択的なグリコシル化反応を増やすこと。

3. 研究の方法

(1) エラジタンニンの全合成研究と (2) グリコシル化反応開発に分けて研究した。一方、両者の原料を共通化することで、研究の進捗を早めた。

(1) 全合成研究においては、経路短縮を強く意識した。そのため、アキシアル・リッチなエラジタンニン全合成に唯一成功しているピラノースを一旦開く経路を捨て、ピラノースを閉じたまま合成する経路を、新たに構築した。

(2) グリコシル化反応については、アキシアル・リッチ糖を用いた超高 β 選択的な反応方法の機構を基に、望まれている α 選択的反応の開発を始めた。

研究体制は、代表者が研究全般を統括し、2010年度と2011年度は7名の、2012年度は2名の大学院生を研究協力者とした。

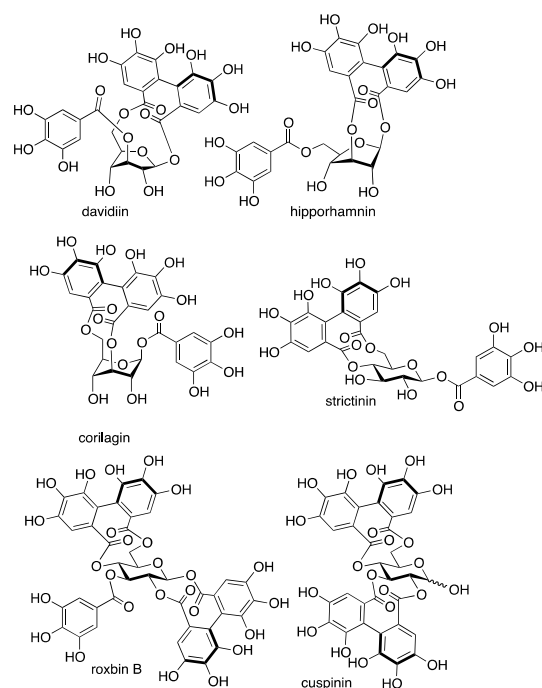
4. 研究成果

(1) エラジタンニンの全合成研究

① ダビジインの全合成

ダビジインは、グルコースの1- β -位と6位酸素間に HHDP 架橋を有する化合物で、中心の糖骨格はアキシアル・リッチなねじれ舟形立体配座で存在する。

この化合物の初の全合成を、ピラノース環を開くことなく達成した。合成には、隣接した高いシリルオキシ基の立体反発による立体配座の束縛、当研究室で開発した塩化銅・アミン錯体を用いるフェノールカップリングを利用した HHDP 基合成法、及びアキシアル・リッチな立体配座を利用した β -選択的グリコシル化反応を応用した。



② ヒッポラムニンの合成研究

1,3位に HHDP 架橋を有するためアキシアル・リッチとなったエラジタンニン、ヒッポラムニンの初の全合成を目的とした研究を行った。その結果、1,3位に HHDP 架橋エラジタンニンであるヒッポラムニンの骨格合成を、ピラノース環を開くことなく成功した。ただし、現在のところ収率が低いため、今後の追加検討を要する。また、このエラジタンニンは、HHDP 基の軸不斉が不明のまま報告されているため、研究を完遂するには、軸不斉に関する両立体異性を合成してスペクトルデータを比較することが必要である。

③ コリラジンの合成経路短縮

以前はピラノース環を一旦開いて合成したコリラジンを、ピラノース環を開くことなく全合成した。本研究は、最終段階に改善の余地を残しており、今後も継続して研究を行い、より完成させてから公表する。

④ ストリクチニンの高効率全合成

4, 6位にHHDP架橋を有するエラジタンニン、ストリクチニンの高効率な全合成に成功した。D-グルコースからの全収率は76%である。

本研究では、塩化銅・アミン錯体を用いるフェノールカップリングにおける収率低下原因を明らかにし、その低下原因を避けた反応条件を精査し、最適化した。その結果、当フェノールカップリングの段階を定量的に、かつ完全なジアステレオ選択性で実施することに成功した。

⑤ 新たなエラジタンニン合成法を確立

軸不斉 HHDP 基を容易に合成する方法を開発し、それを用いたダブルエステル化、あるいは、軸不斉 HHDP 酸無水物を有する新たなエラジタンニン合成法を確立した。

⑥ ロキシピン B の全合成と構造訂正

上記の方法を利用して、グルコースの 1, 2 位に HHDP 架橋を有すると報告されていた天然エラジタンニン、ロキシピン B の全合成を行ったが、天然物と一致しなかった。この結果を基に、天然物の構造を再検討し、正しい構造はクスピニンであろうと推定した。さらに、クスピニンを全合成し、構造を確定した。

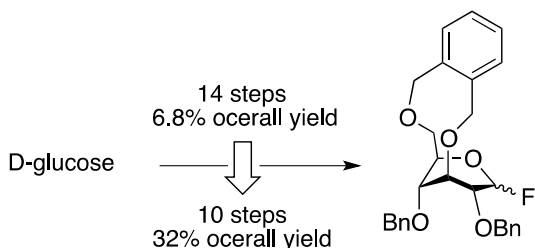
(2) グリコシル化反応開発

① 3, 6-O-(*o*-キシリレン) グルコース誘導体の合成経路の合理化

アキシアル・リッチ糖である 3, 6-O-(*o*-キシリレン) グルコース誘導体の合成法を合理化し、以前報告した合成経路をより短縮した。

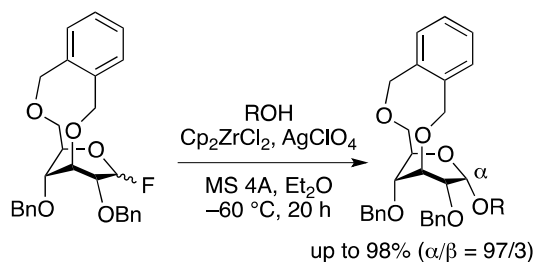
② 3, 6-O-(*o*-キシリレン) グルコース誘導体の量的供給法の確立

上記した合成経路の合理化の結果、3, 6-*o*-キシリレン架橋を有するグルコースの量的供給法を大幅に改善できた。すなわち、これまでの数百ミリグラムの供給がやっとであった状況から、数グラムのオーダーで合成できるようにした。



③ フッ化 3, 6-O-(*o*-キシリレン) 架橋グルコース誘導体を用いた高 α 選択的グリコシル化反応の開発

グルコースの 3, 6 位に *o*-キシリレン架橋基を有するフッ化糖を用い、高い α 選択性を示すグリコシル化反応を実現する反応条件



を見出した。この反応条件の検討には、キシリレン架橋アキシアル・リッチ糖を用いたグリコシル化反応は、キネティックな制御下では α 選択的なグリコシル化反応が進行する性質を利用した。

④ 3, 6-O-(*o*-キシリレン) 架橋グルコース誘導体を用いるグリコシル化反応における脱離基の調査

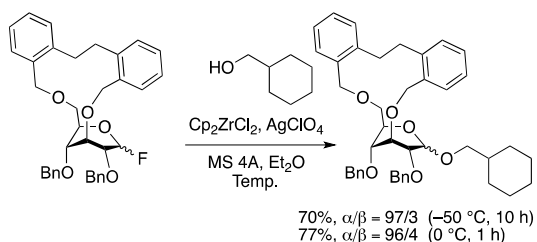
これまで用いてきたフッ化糖以外の脱離基を有する誘導体での反応開発に展開し、幾つかの脱離基の使用が可能であることを明らかにした。

⑤ 新架橋基、ビベンジルビスメチレン基の設計と合成

グルコースの 3, 6 位架橋基として、ビベンジルビスメチレン基の利用が有効であることを明らかにした。

⑥ フッ化 3, 6-O-(ビベンジルビスメチレン) 架橋グルコース誘導体を用いた高 α 選択的グリコシル化反応の開発

上記の知見を利用して、ビベンジルビスメチレン基架橋を有する糖供与体を用いて、動力学的な反応条件を採用すると、高 α 選択的なグリコシル化反応を実施できることを明らかにした。



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 9 件)

(1) Roxbin B is Cuspinin; Structural Revision and Total Synthesis, Yamaguchi, S.; Hirokane, T.; Yoshida, T.; Tanaka, T.; Hatano, T.; Ito, H.; Nonaka, G.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, in press. doi: 10.1021/jo400562k. 査読あり。

(2) High Yield Total Synthesis of (-)-Strictinin through Intramolecular Coupling of Gallates, Michihata, N.; Kaneko, Y.; Kasai, Y.; Tanigawa, K.;

Hirokane, T.; Higasa, S.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4319–4328. doi: 10.1021/jo4003135. 査読あり.

(3) Total Synthesis of the Proposed Structure of Roxbin B; the Nonidentical Outcome, Yamaguchi, S.; Ashikaga, Y.; Nishii, K.; Yamada, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5928–5931. doi: 10.1021/ol302845n. 査読あり.

(4) Total Synthesis of (+)-Davidiin, Kasai, Y.; Michihata, N.; Nishimura, H.; Hirokane, T.; Yamada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8026–8029. doi: 10.1002/anie.201203305. Highlighted in *Synfacts* **2012**, *8*, 1062. doi: 10.1055/s-0032-1317276. 査読あり.

(5) Completely β -Selective Glycosylation Using 3,6-*O*-(*O*-Xylylene)-Bridged Axial-Rich Glucosyl Fluoride. Okada, Y.; Asakura, N.; Bando, M.; Ashikaga, Y.; Yamada, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6940–6943. doi: 10.1021/ja301480g. 査読あり.

(6) Strategies and Methods for the Total Synthesis of Ellagitannins. Yamada, H.; Hirokane, T.; Asakura, N.; Kasai, Y.; Nagao, K. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 578–604. doi: 10.2174/138527212799859426. 査読あり.

(7) Synthesis of Chiral and Modifiable Hexahydroxydiphenoyl Compounds. Asakura, N.; Fujimoto, S.; Michihata, N.; Nishii, K.; Imagawa, H.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9711–9719. doi: 10.1021/jo201750d. 査読あり.

(8) *O*-Glycosylation Reaction Using Axial-Rich Glycosyl Donors. Yamada, H. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2011**, *123*, 122–133. doi:10.4052/tigg.23.122. 査読あり.

(9) Molecular Sieves 5A as an Acidic Reagent: the Discovery and Applications. Asakura, N.; Hirokane, T.; Hoshida, H.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 534–537. doi: 10.1016/j.tetlet.2010.11.113. 査読あり.

[学会発表] (計 19 件)

(1) 平田恭章・足利是貴・山田英俊, 3,6-*O*-[ビベンジル-2,2'-ビス(メチレン)]架橋糖を用いた高 α 選択的グルコシル化反応, 第93回日本化学会年会, 2013/3/23, 立命館大学びわこくさつキャンパス, 口頭

(2) 久米裕二・芦辺成矢・上野友理・岩下孝・山田英俊, β -ペンタガロイルグルコース誘導体のアリールカップリングによる3,6-HHDP架橋体の単離, 第93回日本化学会年会, 2013/3/23, 立命館大学びわこくさつキャンパス, 口頭

(3) 山田英俊, 3,6-*O*-(*o*-キシリレン)架橋によりアキシアル・リッチな立体配座としたフッ化糖を用いる β -グリコシル化反応, 第10回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 2012/11/30, 東京コンファレンスセンター(品川), 口頭, 招待講演

(4) Yamada, H., Total Synthesis of an Axial-Rich Ellagitannin, Corilagin, 13th International Symposium on Natural

Product Chemistry, 2012/9/23, University of Karachi, Pakistan, oral, Invited speaker

(5) 山口左有里・金子由季・広兼司・足利是貴・西井健太郎・道畑直起・山田英俊, ラゲルスタンニンCの全合成とロキシピンBの構造訂正・全合成, 第54回天然有機化合物討論会, 2012/9/20, 東京農業大学世田谷キャンパス, ポスター, ポスター賞受賞

(6) Hirokane, T.; Naoki, M.; Asakura, N.; Mitamura, T.; Yamada, H., Total synthesis of praecoxin B, 26th International Conference on Polyphenols, 2012/7/23, Firenche, Italy, poster, Awarded a poster prize

(7) Asakura, N.; Fujimoto, S.; Michihata, N.; Nishii, K.; Imagawa, H.; Yamada, H., Synthesis of Chiral and Modifiable Hexahydroxydiphenoyl Compounds, 2012/7/23, Firenche, Italy, poster

(8) 山田英俊, 軸不斉 HexaHydroxyDiPhenoyl基の使いかた, 第2回有機分子構築法夏の勉強会, 2012/5/19, ラフォーレ蔵王リゾート&スパ, 口頭, 招待講演

(9) 足利是貴・広兼司・山田英俊, 2,4-*O*-(2,2'-ビベンジルビス(メチレン)架橋を用いたD-グルコースの環立体配座制御, 2012/3/28, 慶應義塾大学, ポスター

(10) 山口左有里・足利是貴・山田英俊, Roxbin Bの全合成研究, 日本化学会第92春季年会, 2012/3/27, 慶應義塾大学, ポスター

(11) 芦辺成矢, 藤本翔平, 上野友理, 広兼司, 久米裕二, 山田英俊, β -ペンタガロイルグルコース誘導体のヘキサヒドロキシジフェノール架橋, 第53回天然有機化合物討論会, 2011/9/30, 大阪国際交流センター, 口頭

(12) 金子由季・丹田健太郎・道畑直起・山田英俊, D-グルコン酸部分を持つエラジタンニン、ラゲルスタンニンCの合成研究, 日本化学会第91春季年会, 2011/3/11, 日本化学会第91春季年会(2011)講演予稿集

(13) 本山敦之・足利是貴・山田英俊, 3,6-*O*-(*o*-キシリレン)架橋糖を用いた高立体選択的グルコシル化反応, 日本化学会第91春季年会, 2011/3/11, 日本化学会第91春季年会(2011)講演予稿集

(14) Naoki Michihata, Noriaki Asakura, Hidetoshi Yamada, Total synthesis of (-)-strictinin in high overall yield, Pacificchem 2010, 2010/12/16, Honolulu Hawaii, oral

(15) 山田英俊, アキシアル・リッチ糖を用いた β -グルコシドの製造, 新技術説明会, 2010/11/19, JSTホール(東京), 口頭, 招待講演

(16) 廣兼司, 道畑直起, 朝倉典昭, 葛西祐介, 谷川康太郎, 三田村隆史, 山田英俊, (+)-Praecoxin B, (-)-Strictininの全合成, 第 52 回天然有機化合物討論会, 2010/9/29, グランシップ静岡, ポスター

(17) 芦辺成矢・朝倉典昭・藤本翔平・山田英俊, 1, 6-ヘキサヒドロキシジフェノール架橋エラジタンニン, (+)-Davidiinの5段階合成, 第 37 回有機反応懇談会, 2010/8/2, 京都大学宇治キャンパス, ポスター

(18) N. Asakura, H. Hoshida, H. Yamada, Synthesis of 1, 2, 4-Orthoacetyl-D-Glucopyranose Utilizing Molecular Sieves, The 25th International Carbohydrate Symposium, 2010/8/3, 幕張メッセ, ポスター

(19) 山田英俊, (-)-コリラジン全合成の単段階化とモレキュラーシーブ 5Aの酸性反応剤としての利用, 第一回有機分子構築法夏の勉強会, 2010/5/23, ラフォーレ蔵王リゾート&スパ, 口頭, 招待講演

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 3, 6-O-架橋反転ピラノース化合物及び α -O-ピラノシドの製造方法

発明者: 山田英俊

権利者: 学校法人関西学院

種類: 特許

番号: 特願 2013-028518

出願年月日: 2013/2/18

国内外の別: 国内

名称: 2, 4-O-架橋反転ピラノース化合物

発明者: 山田英俊

権利者: 学校法人関西学院

種類: 特許

番号: 特願 2012-032663

出願年月日: 2012/2/17

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: 3, 6-O-架橋反転ピラノース化合物及び β -O-ピラノシドの製造方法

発明者: 山田英俊, 朝倉典昭, 岡田康則

権利者: 学校法人関西学院

種類: 登録

番号: 特許第 5 2 5 8 7 9 8 号

取得年月日: 平成 25 年 5 月 2 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 英俊 (YAMADA HIDETOSHI)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号: 90200732