

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07854

研究課題名(和文) 芳香環間のカップリング反応を基軸としたエラジタンニン類の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study of ellagitannins based on coupling reactions between two aromatic rings

研究代表者

阿部 仁 (Abe, Hitoshi)

富山大学・大学院理工学研究部(工学)・教授

研究者番号：70221728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：植物性ポリフェノールの一種であるエラジタンニン類は、その分子がグルコースと没食子酸のみから構成されているにもかかわらず、数百種以上の化合物が知られている。興味深い生物活性を示すものも多く、医薬品資源としての可能性を秘めている。しかし、それらの化学合成研究は進んでおらず、比較的単純な分子の全合成例が知られているのみである。そこで本研究では、没食子酸の芳香環部分のカップリング反応を基軸として、複雑な構造を持つエラジタンニンの合成を行なった。

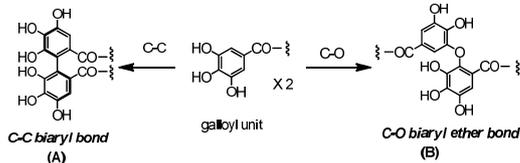
研究成果の概要(英文)：Although ellagitannins, which are natural polyphenol compounds, composed of only limited structures, glucose and gallic acid, many kinds of compounds have been known. Since ellagitannin compounds often exhibit interesting biological activities, they have been expected to be medicinal seeds. However, studies on organic synthesis of ellagitannins have insufficiently progressed, and a few examples of total synthesis of simple ellagitannins have been reported. In this study, we challenged syntheses of complex-structured ellagitannins based on coupling reactions between two gallic acids, involving the C-C or C-O oxidative coupling.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 芳香族化合物 カップリング反応 グルコース ポリフェノール

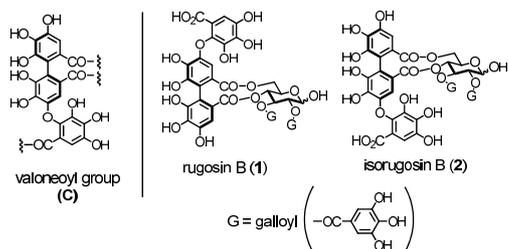
1. 研究開始当初の背景

エラジタンニンは、グルコース上にエステル結合した芳香族部位 (= ガロイル基) が C-C 酸化的カップリングした結果、軸不斉を伴うビアリール骨格 A を有する化合物群の総称である。ガロイル基は、植物中においてさらに C-O 酸化的カップリングを起こし、ビアリールエーテル骨格 B を生じること知られている。そのため、C-C/C-O 酸化的カップリングの繰り返しによって、エラジタンニンには非常に多くの類縁体が存在し、現在では単量体からオリゴマーまで、約 1000 種ものエラジタンニンが見出されている。それらの多くが特異な生物活性を持つため、興味深い化合物群である。例えば、大環状構造を有する二量体エノテイン B は、天然物を用いた生物活性試験研究により、強力な抗腫瘍作用を持つことが宮本らにより明らかにされているが¹⁾、天然における含有量は少なく、詳細な研究はなされていない。研究代表者は、幅広い構造多様性を有するこれらエラジタンニンを簡便に合成することができれば、未だ十分に精査されていない生物活性を明らかにするために有用であると考え、エラジタンニン類の合成研究を行なうこととした。



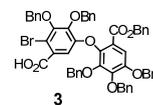
2. 研究の目的

(1) Valoneoyl 基を有するエラジタンニンの合成：エラジタンニンの合成研究では、これまで十数例の全合成が達成されている。これまでの報告では、そのほとんどが軸不斉を有するビアリール骨格 A の構築に主眼が置かれている²⁾。一方、ビアリールエーテル骨格 B を含むエラジタンニンの合成例としては、Feldman らによるコリアリイン A の合成が一例のみ報告されている³⁾ものの一般性のある方法ではない。B のようなビアリールエーテル骨格は、二量体以上のエラジタンニンに不可欠な部分構造である。特に、ガロイル基の C-C/C-O カップリングにより形成される valoneoyl 基 C は、エノテイン B にも含まれる極めて重要な部分構造であるが、本骨格を含むエラジタンニンの合成についての報告例はない。このような観点から本研究では、まず valoneoyl 基 C の構築に焦点を当て、この骨格を含む二種のエラジタンニン、ルゴシン B (1) およびイソルゴシン B (2) の合成を検討する。



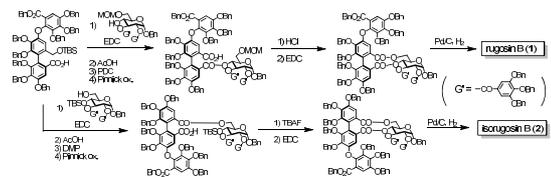
(2) ビアリールエーテル体の合成：研究代表者はこれまでの研究において、エラジタンニンの基本骨格の構築に成功している⁴⁾。しかしその過程で、以下の三つの問題点の存在が明らかとなった。すなわち、1) フェノール部の保護基としては、最終段階での容易な除去が可能なものを選択する必要がある。2) 多くの酸化/還元過程を経るため、全体的に多くの工程数を要する。3) 高価な不斉反応剤を用いるため、大量合成への適用が困難である。

そこで、これらの問題点を解決すべく、新たな合成戦略により全合成を目指すこととした。接触水素化分解等により脱保護が容易なベンジル基を用い、さらに軸不斉部の構築は糖の不斉を転写することにより行なえば効率性が向上すると考えた。これにより、より短工程かつ効率的に全合成を達成できると期待される。本計画を実現するためには、ビアリールエーテル 3 を鍵中間体としていかに簡便に調製するかがポイントとなる。

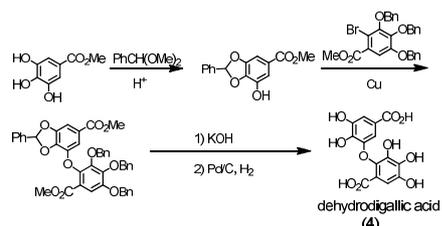


3. 研究の方法

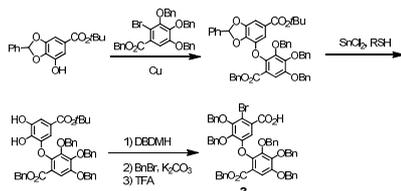
(1) 従来法を基礎としたルゴシン B 及びイソルゴシン B の合成：これまで、申請者は valoneoyl 基の全メチル誘導体の不斉合成を行ない、さらにルゴシン B とイソルゴシン B の全メチル誘導体の合成にも成功している^{4),5)}。しかし、最終段階の脱メチル化が困難であったために、これら天然物の全合成は実現しなかった。そこで本申請では、全メチル体の代わりに全ベンジル体を用いて同様の合成を行なえば、最終工程での脱保護は接触水素添加の条件で容易に進行すると考えられることから、この経路の検討を行なうこととした。



(2) デヒドロジガル酸 (DHDG) の合成：上述の方法では、工程数が長く、また、軸不斉部分を構築するために過剰量の高価な不斉源を要するなど、効率的ではない。このときデヒドロジガル酸 (4) 及びその誘導体 (3) が必要となる。しかしながら、込み合った位置でのビアリールエーテル結合の形成は困難であり、検討が必要である。そこで、隣接する二つのフェノール性水酸基を環状アセタールに



より保護することで、反応部位での立体障害を軽減し、目的とするエーテル結合の形成を可能とすることができると考え検討を行った。さらに、その誘導体 (3) についても次の計画で合成を行なうこととした。



4. 研究成果

(1) Valoneoyl 基および関連分子の合成：エラジタンニンの重要な部分構造である valoneoyl 基および woodfordinoyl 基の合成を検討した。分子間 Ullmann カップリング反応と Ullmann 縮合反応を適切に用いることで、これらの合成を達成した。実際には、最終段階で二箇所のラクトン化が進行し、valoneoic acid dilactone および woodfordinic acid dilactone が生成した。これらの化合物は oenothien C や cornusiin B などの複雑なエラジタンニンの構成要素であるため、これらの全合成への道を拓いたと考えている。軸不斉を有する valoneoyl 基の合成はすでに全メチル化体の合成が完了しているが、今回、Bringmann のラクトン開環法を利用し、この目的を達成した。この結果を基礎として、今後は rugosin B や isorugosin B の全合成をほぼ完成した。

また、エラジタンニンの合成では、グルコースの水酸基を順次エステル化する工程が必要であるが、グルコースの 2 位と 3 位の区別が極めて困難であり、位置選択的なエステル化ができなかった。

(2) さまざまなエラジタンニンの合成：

Oenothien C の合成・・・すでに合成法が確立された valoneic acid dilactone の知見を基に oenothien C の合成を完了した。すなわち、グルコースの 1 位に valoneic acid dilactone を縮合し、さらに 3 位に没食子酸を導入することで、標的化合物の合成が完成した。

Cornusiin B の合成・・・Oenothien C の合成中間体を用いて、グルコースの 6 位と 4 位にパラ位を保護した没食子酸誘導体をエステルとして導入し、山田らの手法⁶⁾を用いた分子内酸化フェノールカップリングを行なった。カップリングの際には、軸不斉部分は完全に立体選択的に制御され、続く脱保護の工程を経て、cornusiin B が合成できた。

Coriariin B の合成：これまでに合成法を確立しているデヒドロジガル酸誘導体をグルコースの 1 位に結合させ、2 位と 3 位には没食子酸を、さらに 4 位と 6 位には軸不斉を有するヘキサヒドロキシビフェニル(HHDP)基を導入することにより、coriariin B の全合成を

達成した。この際にも山田らの方法⁶⁾を用いて軸不斉部分を構築した。

Isorugosin B の全合成・・・*Liquidambar formosana* より見出された本化合物は、部分構造として、軸不斉を有する valoneoyl 基を含んでいる。以前の研究において、全てのフェノール部位をメチル基で保護した化合物の合成を行なった。しかしながら、全部のメチル基を脱保護することは困難であり、今回保護基をベンジル基に変更して合成を試みた。Ullmann カップリング反応と、Ullmann 縮合反応を組み合わせることにより、valoneoyl 基の合成を行ない、その後 Bringmann 法によるラクトンの不斉開環により⁷⁾、軸不斉 valoneoyl 基の調製に成功した。グルコースとの縮合反応と数工程の官能基変換を経て、isorugosin B の全合成を達成した。

Nilotin M3 の合成・・・本化合物は *Tamarix nilotica* に含まれる化合物であり、特徴的な isodehydrodigalloyl 基を有している。この合成のための予備段階として、Ullmann 縮合反応を用い、isodehydrodigallic acid の合成ができた。今後、nilotin M3 の全合成に向けて更なる検討を行なう。

(3) エラグ酸関連天然物の合成：Nigriganin の全合成・・・2004 年に *Russula nigricans* より単離構造決定された本化合物は、エラグ酸の芳香環が部分還元されたユニークな構造を持つ。本化合物の持つ潜在的な対称性に注目して、簡便合成を達成した。すなわち、安価な isovanillin を出発原料として二量化を行ない、その後分子内 Cannizzaro 反応を用いて分子の非対称化を施した。数工程の官能基変換を経て nigriganin の合成を達成した。

<引用文献>

- 1) K. Miyamoto, M. Nomura, T. Murayama, T. Furukawa, T. Hatano, T. Yoshida, R. Koshiura, T. Okuda, *Biol. Pharm. Bull.* **1993**, *16*, 379.
- 2) L. Pouységu, D. Deffieux, G. Malik, A. Natangeloab, S. Quideau, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 853; K. S. Feldman, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1984; K. Khanbabae, T. van Reeb, *Synthesis* **2001**, 1585; S. Quideau, K. S. Feldman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475; S. Yamaguchi, T. Hirokane, T. Yoshida, T. Tanaka, T. Hatano, H. Ito, G. Nonaka, H. Yamada, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5410.
- 3) K. S. Feldman, M. D. Lawlor, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7396; K. S. Feldman, M. D. Lawlor, K. Sahasrabudhe, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8011.
- 4) K. Shioe, Y. Sahara, Y. Horino, T. Harayama, Y. Takeuchi, H. Abe, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1960; K. Shioe, Y. Takeuchi, T. Harayama, H. Abe, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 435.
- 5) H. Abe, Y. Sahara, Y. Matsuzaki, Y.

- Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 605.
- 6) N. Michihata, Y. Kaneko, Y. Kasai, K. Tanigawa, T. Hirokane, S. Higasa, and H. Yamada, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4319; N. Asakura, S. Fujimoto, N. Michihata, K. Nishii, H. Imagawa, and H. Yamada, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9711.
- 7) G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 525; G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615; G. Bringmann, M. Breuning, R.-M. Pfeifer, W. A. Schenk, K. Kamikawa, M. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *661*, 31; G. Bringmann, S. Tasler, R.-M. Pfeifer, M. Breuning, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 49; G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.

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) H. Abe, S. Ishikura, Y. Horino, Initial Synthesis of Valoneic and Woodfordinic Acid Dilactones, *Synlett*, **27**, 859-863 (2016). 査読有
- 2) H. Abe, N. Kobayashi, Y. Kadoshima, Y. Takeuchi, T. Harayama, Y. Horino, Synthesis of 2,3,9,10-Tetraoxygenated Benzo[c]phenanthridine Derivatives via Palladium-mediated Aryl-aryl Coupling Reaction, *Heterocycles*, **93**, 673-684 (2016). 査読有
- 3) H. Abe, T. Nagai, H. Imai, Y. Horino, Improved Synthesis of Nigriganin, *Chem. Pharm. Bull.*, **65**, 1078-1080 (2017). 査読有
- 4) 阿部仁, ピアリアルカップリング反応を利用する天然物合成, *有機合成化学協会誌*, **75**, 850-863 (2017). 査読有
- 5) H. Abe, D. Ogura, Y. Horino, Total Synthesis of Oenothien C, *Heterocycles*, **95**, 131-136 (2017). 査読有
- 6) H. Abe, Y. Kato, H. Imai, Y. Horino, Total Synthesis of Coriariin B, *Heterocycles*, accepted, DOI: 10.3987/COM-18-S(T)79. 査読有

〔学会発表〕(計 17 件)

- (1) 加藤由泰、石倉慎吾、塩江一磨、堀野良和、阿部仁、古典的 Ullmann 反応を応用した coriariin B の全合成研究、有機合成化学北

陸セミナー、2015年10月、富山

- (2) 今井遥、塩江一磨、堀野良和、阿部仁、エラジタンニンの合成研究：DHDG 及び isoDHDG ユニットの合成、日本薬学会第 136 年会、2016年3月、横浜
- (3) 加藤由泰、石倉慎吾、塩江一磨、堀野良和、阿部仁、Coriariin B の合成研究、日本化学会第 96 春季年会、2016年3月、京田辺
- (4) 加藤由泰、小倉大知、石倉慎吾、堀野良和、阿部仁、Ullmann 反応を利用するエラジタンニン類の合成、日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム、2016年7月、名古屋
- (5) 今井遥、堀野良和、阿部仁、エラジタンニンの合成研究：isoDHDG ユニットの合成、第 36 回有機合成若手セミナー、2016年8月、京都
- (6) H. Abe, Synthesis of Biaryl-type Natural Products, The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (招待講演), 2016年9月、富山
- (7) 永井孝典、今井遥、堀野良和、阿部仁、ニグリカニンの合成、有機合成化学北陸セミナー、2016年10月、金沢
- (8) 今井遥、堀野良和、阿部仁、isoDHDG unit の合成研究、有機合成化学北陸セミナー、2016年10月、金沢
- (9) 平岡翔太郎、小倉大知、石倉慎吾、堀野良和、阿部仁、Isoschimawalin A の全合成研究、日本化学会近畿支部北陸地区講演会と研究発表会、2016年11月、福井
- (10) 小倉大知、加藤由泰、今井遥、堀野良和、阿部仁、Ullmann反応を鍵とするエラジタンニン類の合成研究、日本薬学会第 137 年会、2017年3月、仙台
- (11) 平岡翔太郎、小倉大知、石倉慎吾、堀野良和、阿部仁、Isoschimawalin A の合成研究、日本薬学会第 137 年会、2017年3月、仙台
- (12) 永井孝典、今井遥、堀野良和、阿部仁、Nigriganin の改良合成、日本薬学会第 137 年会、2017年3月、仙台
- (13) 永井孝典、西森豪、堀野良和、阿部仁、Urolithin A Glucuronide の位置選択的の合成研究、平成 29 年度有機合成化学北陸セミナー、2017年10月、福井
- (14) 今井遥、小倉大知、加藤由泰、堀野良和、阿部仁、銅を用いたジアリアルエーテルの

構築及びエラジタンニン類の合成研究、第
4 7 回複素環化学討論会、2017年10月、高
知

(15) 平岡翔太郎、小倉大知、石倉慎吾、堀野
良和、阿部仁、Isoschimawalin A の全合成
研究、第43回反応と合成の進歩シンポジ
ウム、2017年11月、富山

(16) 今井遙、堀野良和、阿部仁、isoDHDG unit
及び Nilotinin M3 の合成研究、日本薬学会
第138年会、2018年3月、金沢

(17) 江本萌、梅基大地、堀野良和、阿部仁、
Isorugosin B の合成研究、日本薬学会第1
38年会、2018年3月、金沢

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www3.u-toyama.ac.jp/abe/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 仁 (Abe, Hitoshi)

富山大学・大学院理工学研究部(工学)・教
授

研究者番号：07221728

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし