

無保護グルコースの連続的位置選択的官能基化に基づく  
エラジタンニン類の包括的全合成研究

2019

芝山 啓允



目次

理論の部

第一章 序論	1
第二章 二量体エラジタンニン coriariin A の全合成	5
第一節 研究背景と著者の研究方針	5
第二節 兩方向同時官能基化戦略に基づく連続的位置選択的官能基化法の開発	10
第三節 Coriariin A の全合成	11
第三章 3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidinin A の全合成	12
第一節 研究背景と著者の研究方針	12
第二節 1,4-ジアシルグリコシドの 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法の開発	15
第三節 Cercidinin A の全合成	18
第四節 接触水素化条件における MOM 基の除去	20
第四章 3,6-HHDP 型エラジタンニン punicafolin 及び macaranganin の全合成	21
第一節 研究背景と著者の研究方針	21
第二節 触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法の開発	26
第三節 ピラノース環の環反転を伴ったジアステレオ選択的酸化的カップリング法の開発	27
第四節 Punicafolin 及び macaranganin の全合成及びコンフォメーション解析	28
第五章 結語及び要約	29

## 実験の部

実験及び測定に関する一般事項	31
第三章に関する実験	32
合成した天然物の NMR チャート	42
引用文献一覧	43
謝辞	46

## 略語表

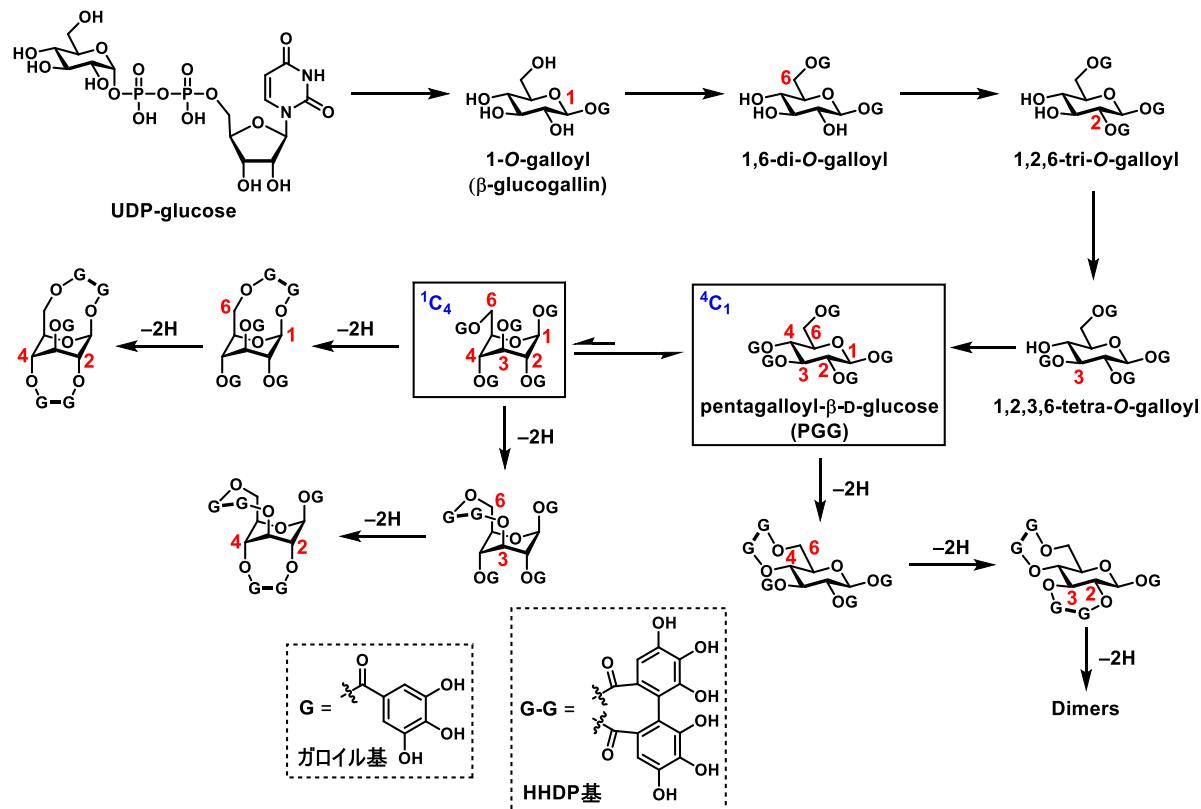
Ac	acetyl
Bn	benzyl
cat.	catalyst
conc.	Concentrated
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DHDG	dehydrodigalloyl
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylamino-4-pyridine
DMC	2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
EDCI•HCl	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
HHDP	hexahydroxydiphenoyl
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-performance mass spectrometry
<i>i</i> -Pr	isopropyl
IR	infrared
m.p.	melting point
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
NMI	<i>N</i> -methylimidazole
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine
NMR	nuclear magnetic resonance
PEMP	1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine
PG	protecting group
PGG	pentagalloyl $\beta$ -D-glucose
Ph	phenyl
PPY	4-pyrrolidinopyridine
r.t.	room temperature
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
Tf	trifluoromethane sulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid

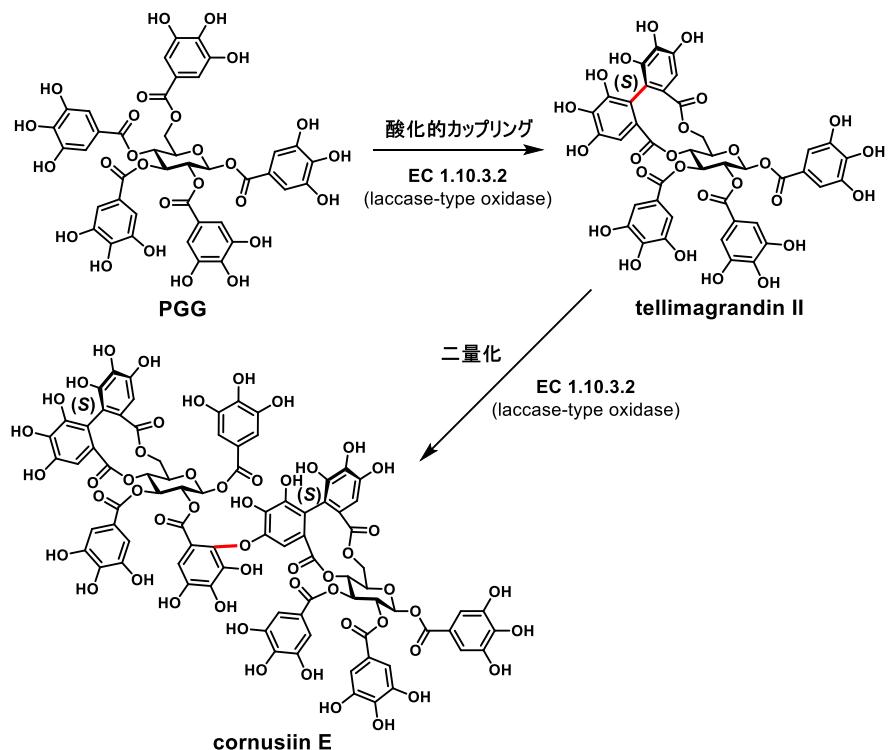
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TIPDS	1,1,3,3-tetraisopropyldisilyl
TLC	thin-layer chromatography
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UDP	uridine diphosphate
UV	ultraviolet

## 理論の部

# 第一章 序論

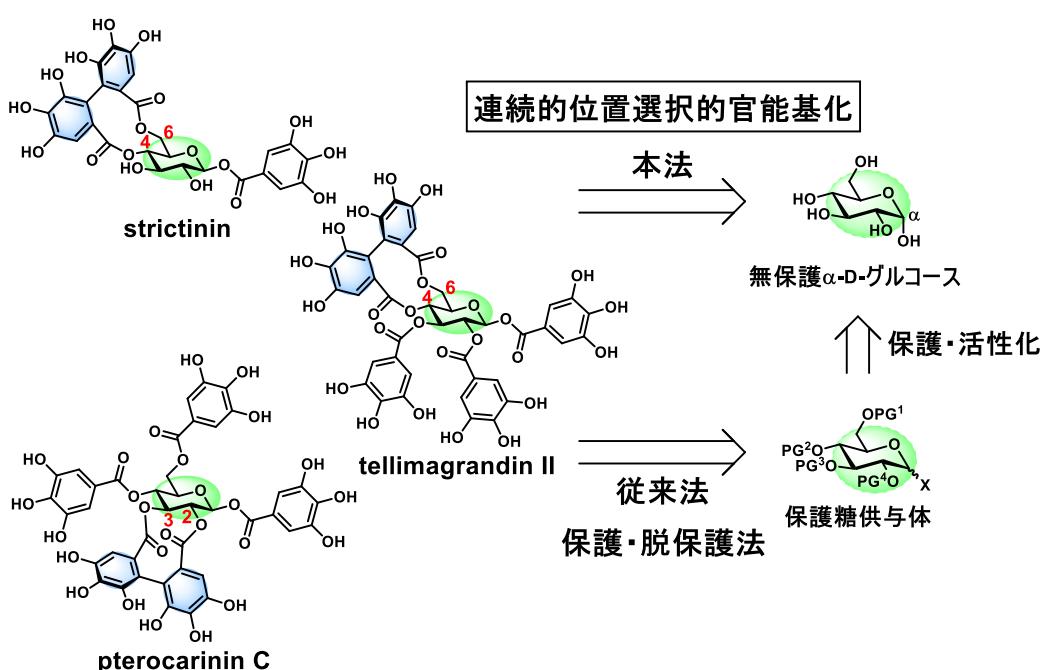
エラジタンニン類は 1910 年代から知られている植物二次代謝産物であり<sup>1</sup>、加水分解性タンニンに分類される天然ポリフェノール化合物群の一種である<sup>1b,2</sup>。エラジタンニン類は D-グルコースのヒドロキシ基と没食子酸 (3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸) がエステル結合し、更に没食子酸ユニット (ガロイル基) 同士が酸化的 C-C、C-O カップリングしたヘキサヒドロキシジフェノイル (HHDP) 基やデヒドロジガロイル (DHDG) 基からなる基本構造を有する。これまでに Schmidt や Mayer、奥田、吉田、西岡、河野らにより、糖ヒドロキシ基上のガロイル基の位置や、ガロイル基間の酸化的 C-C、C-O カップリングの位置、多量化によって千種を超える化合物が単離、構造決定されてきた<sup>1,2,3</sup>。エラジタンニン類の生合成では、先ず UDP-グルコース<sup>4</sup>に対してアノマー位選択的にガロイル基が導入されることで  $\beta$ -グルコガリンが生成した後、四つのヒドロキシ基に対し酵素により順次ガロイル基が導入されることでペントガロイルグルコース (PGG) が生成する (Scheme 1-1)<sup>1a,5</sup>。次に、特定のガロイル基間で酸化的カップリングが進行することによって様々な構造を有するエラジタンニン類が生じると推定されている。特に、PGG の 1,6 位或いは 3,6 位ヒドロキシ基上ガロイル基間での酸化的カップリングにおいては、ピラノース環上の置換基が全てエカトリアル配置である  $^4C_1$  配座 (Scheme 1-1, 右四角囲み) から置換基が全てアキシアル配置である  $^1C_4$  配座 (Scheme 1-1, 左四角囲み) に環反転してカップリングが進行する。また、分子間で酸化的カップリングすることにより多量化するエラジタンニン類も存在する。Cornusiiin E は laccase-type oxidase である EC 1.10.3.2 によって PGG が tellimagrandin II へ変換された後、同じ酵素が tellimagrandin II 二分子間の酸化的カップリングを進行させることによって生合成されることが知られており (Scheme 1-2)<sup>5c,6</sup>、他にも様々な多量体エラジタンニン類が単離、構造決定されている。





Scheme 1-2. エラジタンニン類の二量化

エラジタンニン類はその抗腫瘍活性や抗ウイルス活性が再注目され、近年活発な研究対象となっており、これまでに Feldman<sup>7</sup>、山田<sup>8</sup>らを筆頭に様々な合成研究がなされてきた。配糖体天然物を合成するには、糖が有する反応性の類似した多数のヒドロキシ基の区別が必須であり、糖ヒドロキシ基に対し適切な保護基及び活性化基を導入した糖供与体を経由する多段階の保護・脱保護法が一般的に用いられる。一



Scheme 1-3. エラジタンニン類の合成戦略

方、所属研究室では糖類の直接的位置選択的官能基変換法の開発に取り組んでおり、独自に開発した反応を用いて Scheme 1-3 に示す三種類のエラジタンニン類の短工程全合成を達成している<sup>9</sup>。本合成戦略の主軸となるのは、グルコース上のヒドロキシ基を一切保護することなく、それぞれを識別して順次官能基化する連続的位置選択的官能基化であり、本手法により従来の逆合成解析に依らない効率的な合成が可能となる。しかし、本法はグルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDp 基を有する単量体エラジタンニン類にのみ適用可能であり、展開可能な天然物に限りがあった。この様な背景のもと、著者はエラジタンニン類の包括的合成手法の開発を研究課題とした。

## 第二章：二量体エラジタンニン coriariin A<sup>10</sup> の全合成

Coriariin A は同一の単量体エラジタンニン二分子が酸化的 C—O カップリングした擬対称性の二量体天然物であり、抗単純ヘルペスウイルス活性<sup>11</sup> や poly (ADP ribose) glycohydrolase 阻害活性<sup>12</sup> を有している。著者は coriariin A の擬対称構造に着目し、所属研究室で開発された連続的位置選択的官能基化を両方向同時官能基化へと展開することで、糖ヒドロキシ基を一切保護することなく全合成を達成した。二量体基質特有の分子内会合によって単量体エラジタンニン合成の条件がそのままでは適用できないという問題点を克服することで、従来単糖ユニットのみに適用可能であった連続的位置選択的官能基化が二量体エラジタンニン類の短工程全合成にも展開可能であることを示した。

## 第三章：3,4-HHDp 型エラジタンニン cercidinin A<sup>13</sup> の全合成

3,4-HHDp 型エラジタンニン cercidinin A の全合成に連続的位置選択的官能基化を適用し、短工程全合成を達成した。分子内水素結合ネットワークによる 1,4-ジアシルグリコシドの特異な反応性に着目することで 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化条件を見出し、グルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDp 基を有するエラジタンニン類にのみ適用可能であった連続的位置選択的官能基化が 3,4-HHDp 型エラジタンニン類の短工程全合成にも展開可能であることを示した。

## 第四章：3,6-HHDp 型エラジタンニン punicafolin<sup>14</sup> 及び macaranganin<sup>15</sup> の全合成

3,6-HHDp 型エラジタンニンである punicafolin 及び macaranganin の初の全合成を達成した。本全合成に際して、1,4-ジアシルグリコシドの触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法及びピラノース環の環反転を伴ったガロイル基間の酸化的カップリングによる HHDp 基の立体選択的構築法を開発することで、連続的位置選択的官能基化による直線的な 3,6-HHDp 型エラジタンニン類の合成手法を確立した。また、酸化的カップリングによるエラジタンニン類の HHDp 基の構築において、キラルアミン配位子を用いることでステレオダイバージェントな立体制御に初めて成功し、軸性不斎の異性化が立体制御の鍵であることを明らかにした。

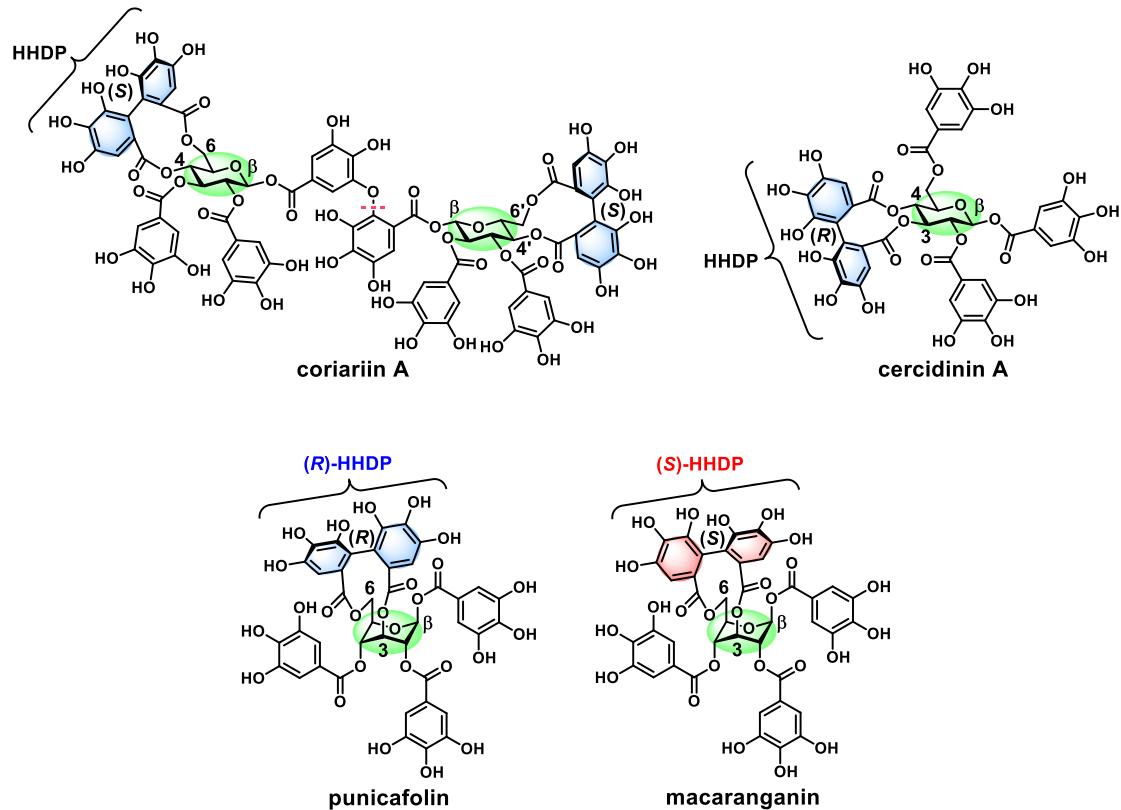


Figure 1-1. 標的天然物の化学構造

以下、これらの研究について詳述する。

## 第二章 二量体エラジタンニン coriariin A の全合成

### 第一節 研究背景と著者の研究方針

Coriariin A (**1**) は 1986 年に奥田らによってドクウツギ (学名 : *Coriaria japonica* A. GRAY) の葉から単離されたポリフェノール配糖体で<sup>10</sup>、その分子量は 1874.19、分子サイズは約 3 nm に及び、グルコース 4,6 位ヒドロキシ基上に (S)-HHDP 基を有する同一の单量体エラジタンニン二分子が C—O 結合した擬対称構造を有している (Figure 2-1)。生物活性としては、抗単純ヘルペスウイルス活性 ( $ED_{50}$ : 0.038  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )<sup>11</sup> や poly (ADP ribose) glycohydrolase 阻害活性 ( $IC_{50}$ : 8.5  $\mu\text{M}$ )<sup>12</sup> を有することが知られており、その免疫賦活作用による抗腫瘍活性は他の二量体エラジタンニン類よりも高いことが報告されている<sup>16</sup>。

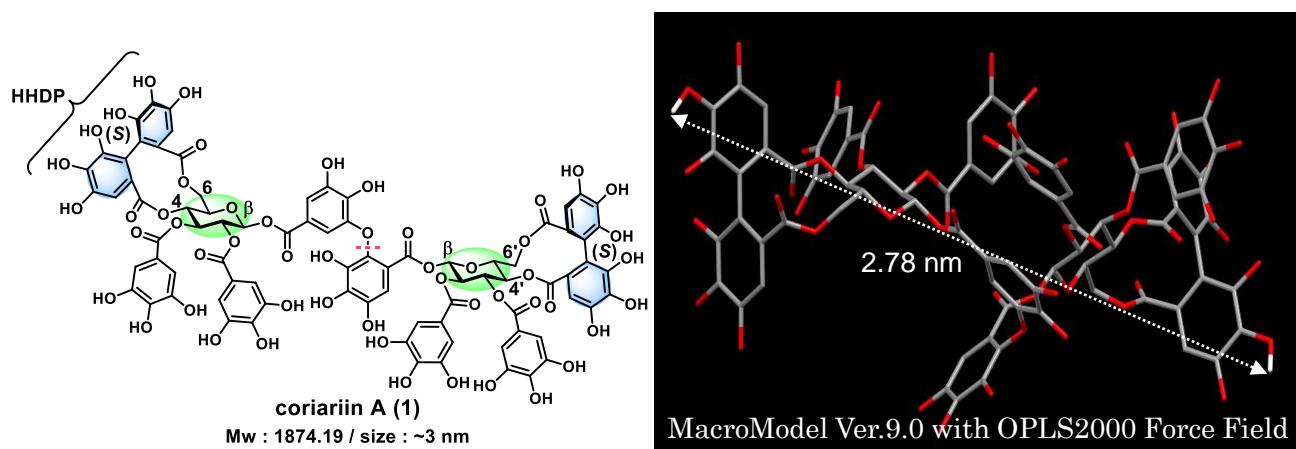
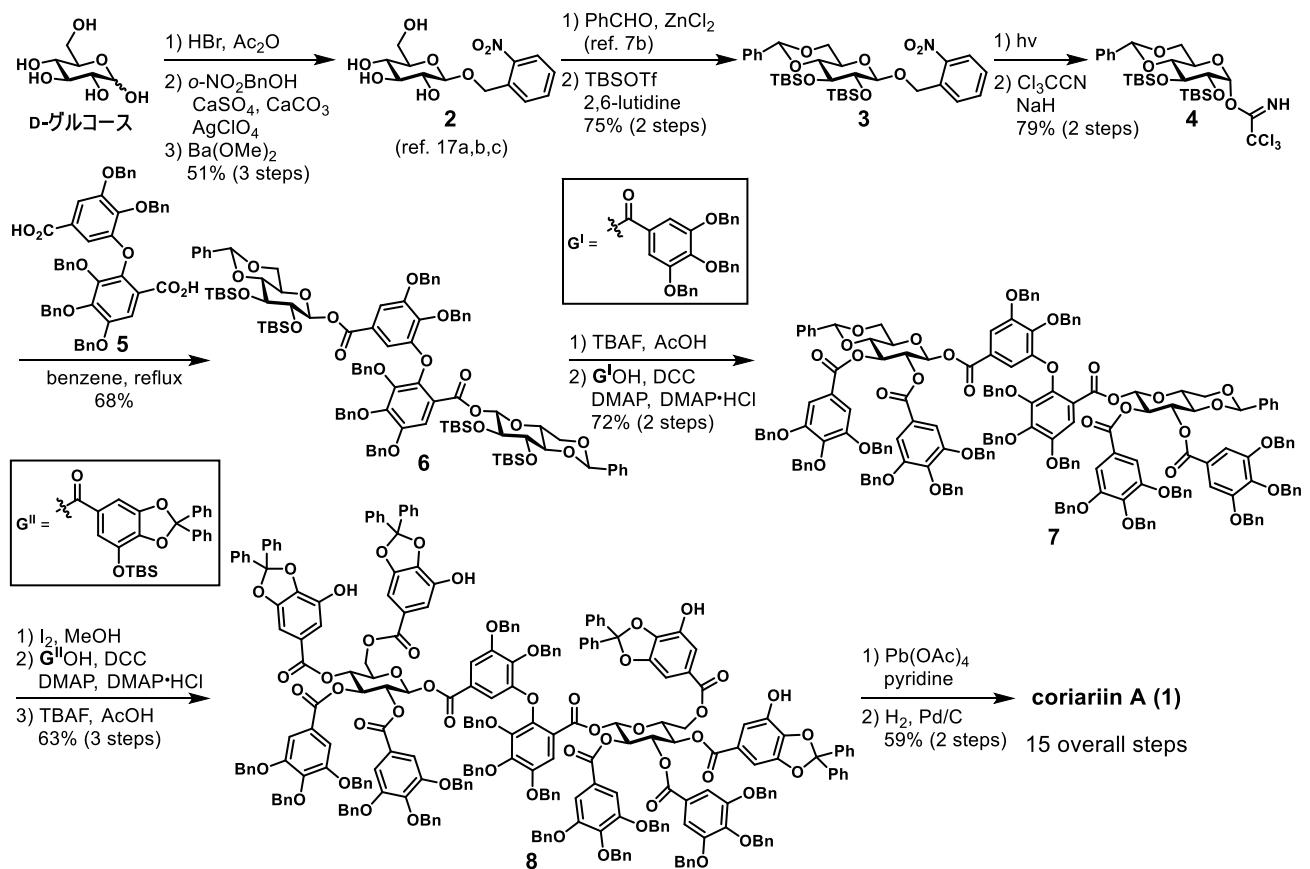


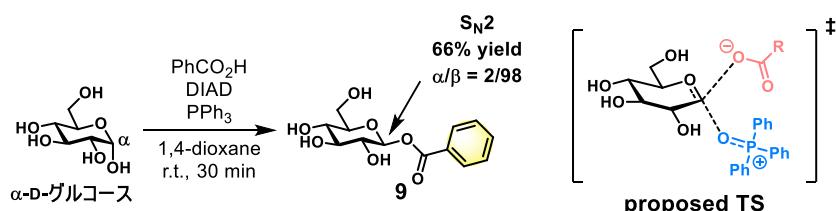
Figure 2-1. Coriariin A (**1**) の化学構造と計算構造

Coriariin A (**1**) の全合成は 2000 年に Feldman らによって初めて報告され、これが唯一の報告例である (Scheme 2-1)<sup>7e,f</sup>。Feldman らによる全合成では、無保護グルコースに対して適切な保護基及び活性化基を導入した糖供与体 **4** を 7 工程で得た後、ジカルボン酸 **5** との β-選択的ダブルグリコシル化により鍵中間体であるジグリコシド **6** へと導き、更に 7 工程で保護基の除去と所望のガロイル基 (**G<sup>I</sup>, G<sup>II</sup>**) の導入を順次行うことで **1**を得ている。Feldman らの全合成では、全 15 行程中約半数の 7 工程をグルコースへの保護・活性化基の導入に要している点が合成経路を煩雑化していると著者は考え、より直線的な経路での全合成に取り組むこととした。



Scheme 2-1. Feldman らによる coriariin A (**1**) の全合成

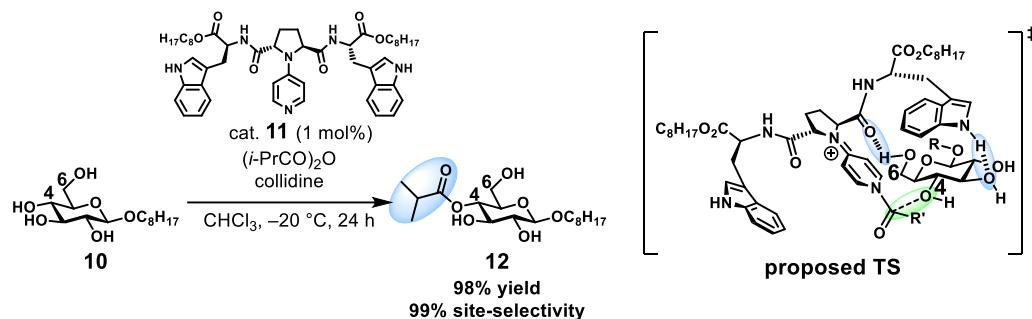
所属研究室では糖類の直接的位置選択的官能基変換法の開発に取り組んでおり、これまでに以下の二つの反応を開発している。一つ目は無保護グルコースを用いた光延条件  $\beta$ -選択的グリコシル化である (Scheme 2-2)。光延反応を用いた無保護グルコースのグリコシル化法は既に報告例があったものの、その立体選択性に問題があった<sup>18</sup>。一方、所属研究室では市販の D-グルコースが単一の  $\alpha$  体であることを見出し、光延条件下溶媒として 1,4-dioxane を用いることで  $S_N2$  型求核置換反応が  $\alpha$ -D-グルコースのアノマーワイド選択的に進行し、 $\beta$ -グリコシド **9** が高立体選択的に得られることを見出した<sup>9b</sup>。



Scheme 2-2. 無保護グルコースを用いた  $\beta$ -選択的グリコシル化

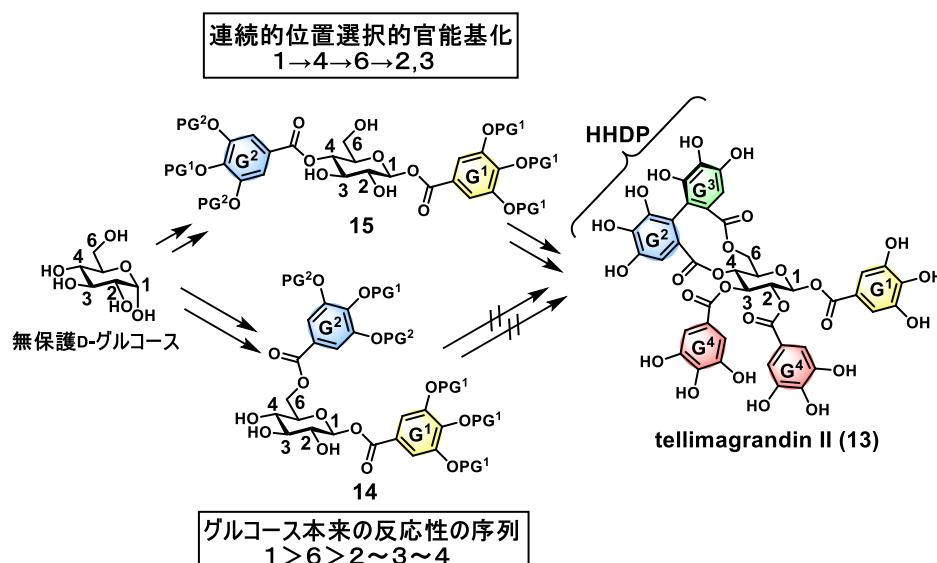
二つ目はアノマーワイドのみが保護されたグルコピラノシド **10** の触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法であり、触媒 **11** による分子認識により基質中最も酸性度の高い 6 位第一級ヒドロキシ基が触媒 **11** のアミドカルボニル基と水素結合を形成することで、本来反応性の低い 4 位第二級ヒドロキシ基が反

応点に近づき、位置選択的にアシル化が進行する (Scheme 2-3)<sup>19</sup>。本アシル化法の特徴は、6位第一級ヒドロキシ基共存下で基質本来の反応性の逆転を伴い、4位第二級ヒドロキシ基を完全な位置選択性でアシル化できる点であり、他に類を見ない反応と言える<sup>20</sup>。



Scheme 2-3. 触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択性アシル化

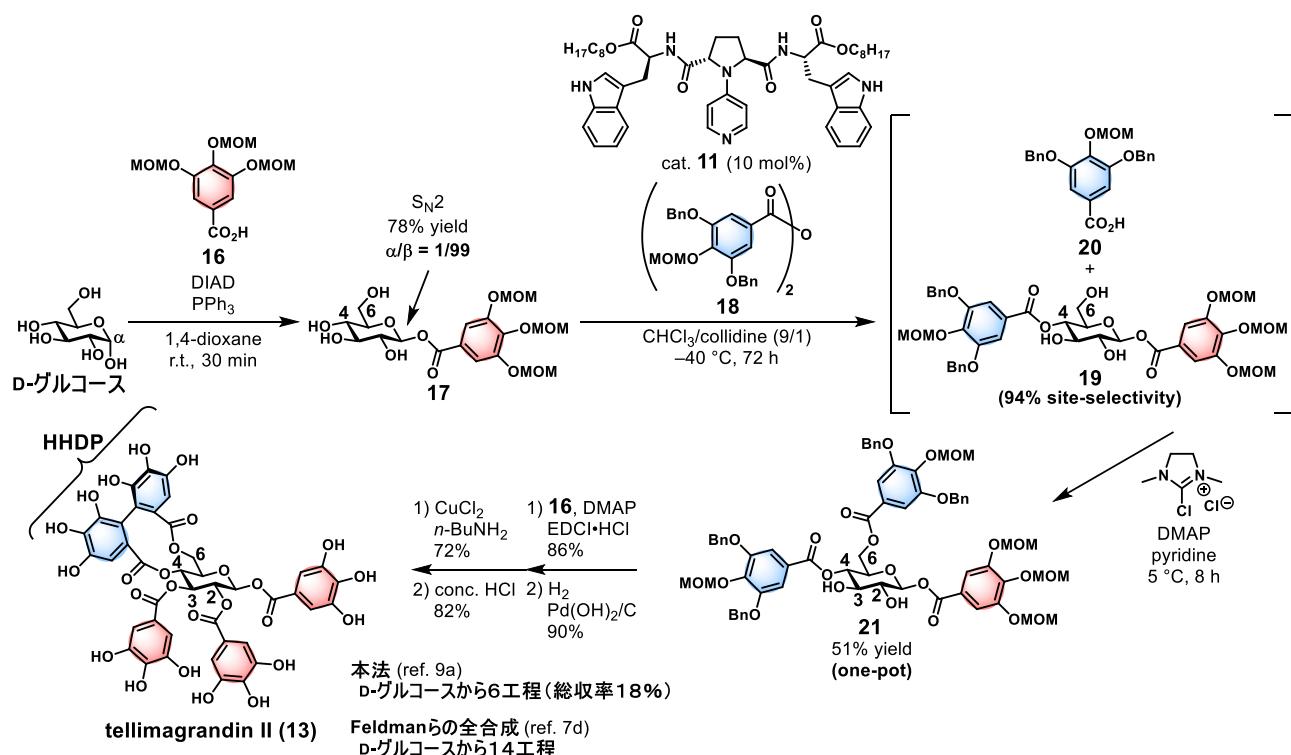
所属研究室では上記の位置選択的官能基化法 (Scheme 2-2, 2-3) を用い、2015 年にエラジタンニン類の一つである tellimagrandin II (13) の短工程全合成を達成した<sup>9a</sup>。13 はグルコース 4,6 位にガロイル基同士が酸化的 C—C カップリングした HHDP 基を有しており、無保護グルコースから合成するには 1,2,3 位と 4,6 位に互いに異なる保護基を有するガロイル基を導入する必要がある。本全合成を、無保護グルコースのヒドロキシ基を一切保護せずにを行うことを想定した場合、最も容易と考えられるのは基質本来の反応性に準拠し、1 位ヘミアセタール性ヒドロキシ基、6 位第一級ヒドロキシ基、2,3,4 位第二級ヒドロキシ基という順にアシル化していく手法であり、1,6 位がアシル化された中間体 14 が想定される (Scheme 2-4)。しかし、14 は反応性の類似した三つの第二級ヒドロキシ基を有するため、14 から 13 を合成するのは困難である。一方、所属研究室で開発された二つの鍵反応を用いる場合、1,4 位がアシル化された中間体 15 が想定される。15 は 6 位第一級ヒドロキシ基と 2,3 位第二級ヒドロキシ基を有しており、第二級ヒドロキシ基共存下で 6 位第一級ヒドロキシ基を位置選択性でアシル化することは比較的容易と考えられる。



Scheme 2-4. Tellimagrandin II (13) の合成戦略

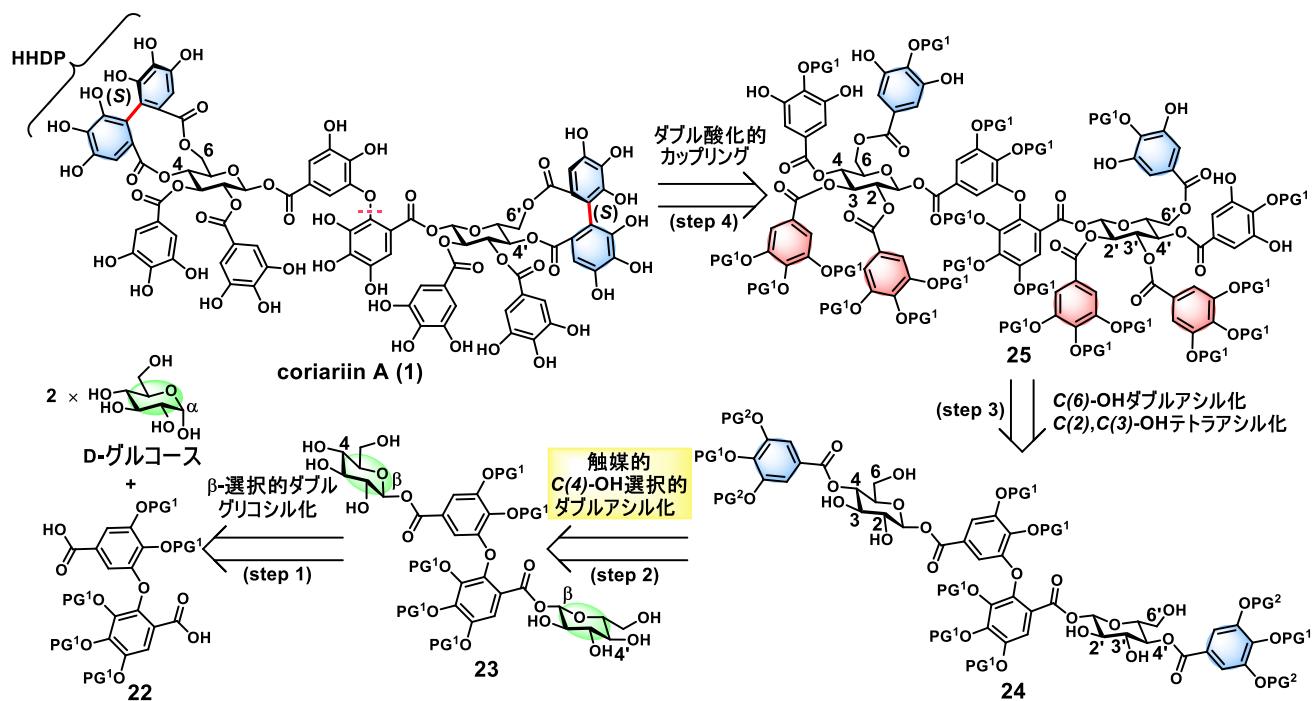
つまり、無保護グルコースの1位をグリコシル化した後、基質本来の反応性の逆転を伴い反応性の低い4位第二級ヒドロキシ基を先にアシリ化することで、以降のヒドロキシ基の区別が容易となり、糖ヒドロキシ基に一切の保護基を用いることなく **13** を合成することが可能となる。

連続的位置選択的官能基化による tellimagrandin II (**13**) の全合成経路を Scheme 2-5 に示す<sup>9a</sup>。先ず、無保護グルコースを用いた光延条件  $\beta$ -選択的グリコシル化法により、所望の  $\beta$ -グリコシド **17** を 78% 収率、99% の立体選択性で得ている。二工程目はアノマー一位のみが保護されたグルコピラノシドの触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシリ化であり、触媒 **11** による分子認識により 6 位第一級ヒドロキシ基存在下、本来反応性の低い 4 位第二級ヒドロキシ基選択的にアシリ化が進行し、反応系中で鍵中間体 **19** がカルボン酸 **20** と共に生じる。そこに縮合剤を加えることで、6 位第一級ヒドロキシ基が位置選択的にアシリ化され、one-pot で中間体 **21** を得ている。その後、縮合反応による 2,3 位第二級ヒドロキシ基のアシリ化及びベンジル基の除去、ジアステレオ選択的酸化的カップリングによる HHDHP 基の構築、全保護基の除去を経て、グルコースから僅か 6 工程で **13** の全合成が達成された。糖ヒドロキシ基に保護基を用いない直線的な合成法のため、過去の 14 工程での報告<sup>7d</sup> の半数以下の工程数で全合成が達成されている。



Scheme 2-5. Tellimagrandin II (**13**) の全合成

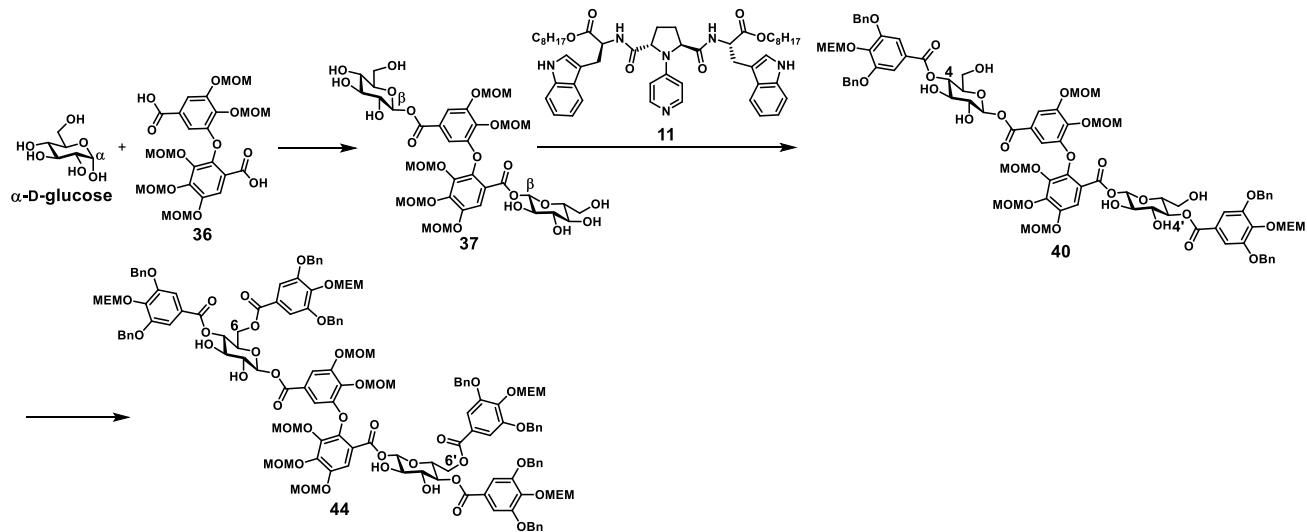
著者は tellimagrandin II (13) 二分子が C–O 結合した構造を有する coriariin A (1) の擬対称性に着目し、13 と同様の合成戦略を両方向同時官能基化へと適用することで、糖ヒドロキシ基に一切保護基を用いることのない直線的な経路での 1 の全合成が可能と考え、本全合成研究に着手した。Scheme 2-6 に逆合成解析を示す。先ず、無保護グルコースとジカルボン酸 22 との光延条件  $\beta$ -選択的ダブルグリコシル化により所望の  $\beta,\beta$ -ジグリコシド 23 を得ることを計画した (step 1)。次に、得られたジグリコシド 23 を触媒的 4,4'-位第二級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化条件に付することで鍵中間体である 4,4'-ジアシル化体 24 が得られると想定した (step 2)。4,4'-ジアシル化体からカップリング前駆体への変換は、6,6'-位第一級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化により、4,4'-位に導入したガロイル基と同じガロイル基を 6,6'-位へと導入した後、2,2',3,3'位第二級ヒドロキシ基に 4,4',6,6'に導入したガロイル基とは保護基の異なるガロイル基を導入することで行うこととし (step 3)、二つの HHDP 基は山田らの銅-アミン錯体を用いたカップリング条件<sup>8,21</sup>を、遊離したフェノール性ヒドロキシ基を有するガロイル基間のジアステレオ選択的ダブル酸化的カップリングに適用することで構築できるものとした (step 4)。



Scheme 2-6. Coriariin A (1) の逆合成解析

## 第二節 両方向同時官能基化戦略に基づく連続的位置選択性官能基化法の開発

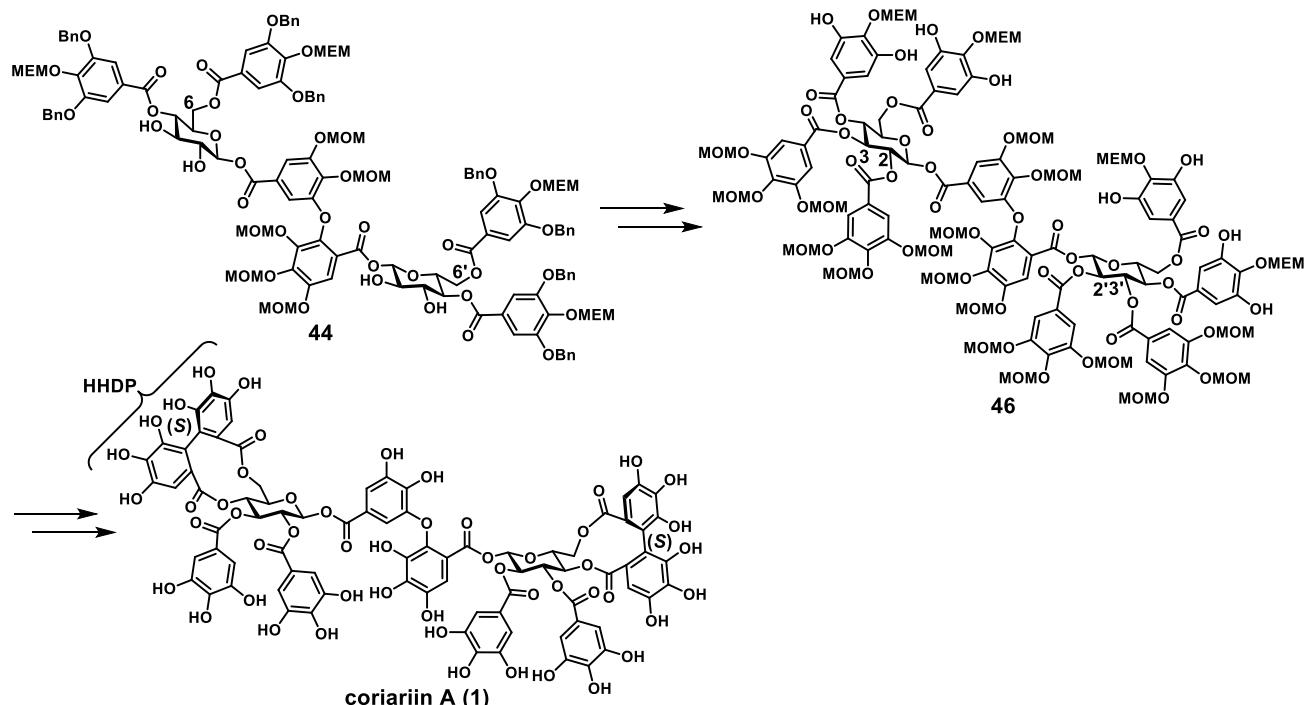
第一節に示した逆合成解析 (Scheme 2-6) に基づき、ジカルボン酸 **36** に対し二つの D-グルコースを一举に導入する光延条件  $\beta$ -選択的ダブルグリコシル化を行い、所望の  $\beta,\beta$ -ジグリコシド **37**を得た (Scheme 2-7)。次に、触媒 **11** を用い、4,4'位第二級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化を行うことで4,4'-ジアシル化体 **40**を得た。得られた **40** の二つの 6 位第一級ヒドロキシ基に対し、ガロイル基を位置選択性導入することで6,6'-ジアシル化体 **44**へと導いた。



Scheme 2-7. 連続的位置選択性官能基化

### 第三節 Coriariin A の全合成

得られた 4,4',6,6'-テトラアシル化体 **44** の全ての遊離ヒドロキシ基に対し、4,6 位に導入したガロイル基とは異なる保護基を有するガロイル基を導入した後、全ての Bn 基を除去することで所望のカップリング前駆体 **46** を得た (Scheme 2-8)。得られた **46** に対し、ジアステレオ選択的ダブル酸化的カップリングを行うことで二つの (S)-HHDP 基を一挙に構築した後、全ての MOM 基及び MEM 基を除去することにより、グルコースから 7 工程で coriariin A (**1**) の全合成を達成した。



Scheme 2-8. Coriariin A (**1**) の全合成

### 第三章 3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidinin A の全合成

#### 第一節 研究背景と著者の研究方針

Cercidinin A は 1989 年に西岡らによってカツラ (学名 : *Cercidiphyllum japonicum* SIEB. et ZUCC.) の樹皮から単離されたエラジタンニンで、単離、構造決定が報告された当初は D-グルコースの 2,3 位ヒドロキシ基上に (R)-HHDP 基を有する 1,4,6-tri-O-galloyl-2,3-(R)-HHDP- $\beta$ -D-glucose (48) であるとされていた (Figure 3-1)<sup>13a</sup>。しかし、1998 年に Khanbabaei らが提唱構造 48 の合成を行ったところ、合成した化合物のスペクトルデータ等が報告された天然物のデータと一致せず、cercidinin A の構造訂正が必要であると報告した<sup>29</sup>。Khanbabaei らの報告を受けて 2001 年に河野、西岡らは cercidinin A の構造を D-グルコースの 3,4 位ヒドロキシ基上に (R)-HHDP 基を有する 1,2,6-tri-O-galloyl-3,4-(R)-HHDP- $\beta$ -D-glucose (49) に訂正した (Figure 3-1)<sup>13b</sup>。3,4-HHDP 基を有するエラジタンニンが単離されたのは、cercidinin A が初めてである<sup>30</sup>。2013 年に山田らが提唱構造 49 の全合成を達成し、cercidinin A の構造が確定した<sup>8e</sup>。

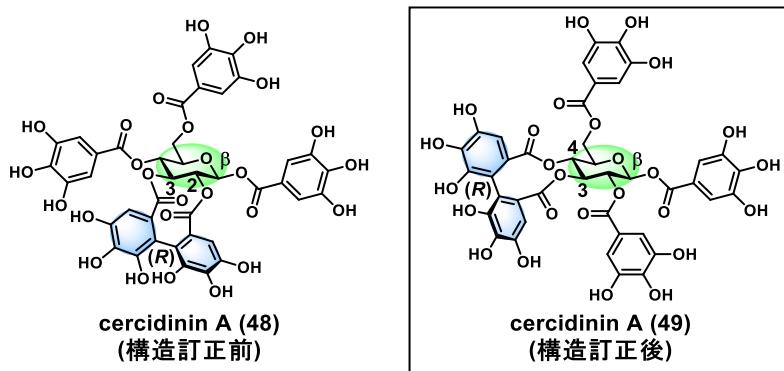
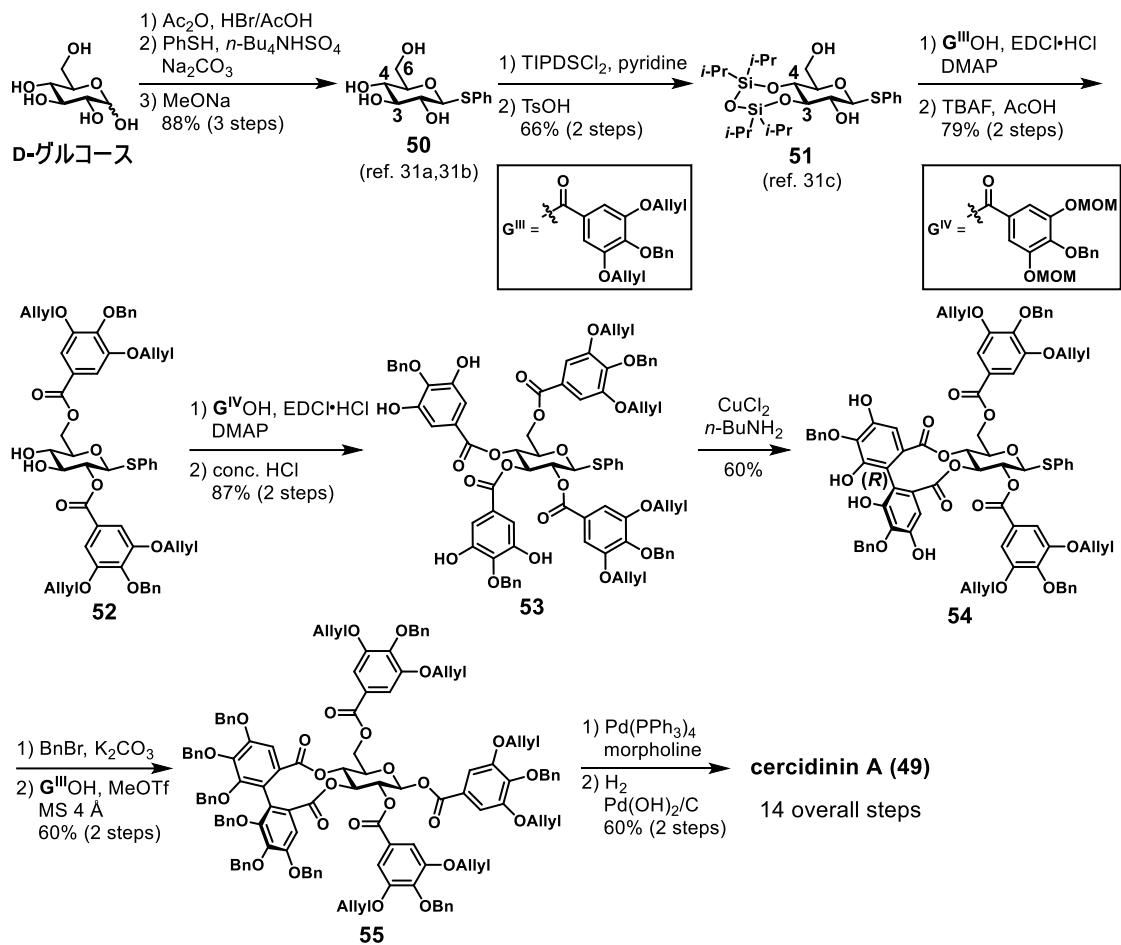
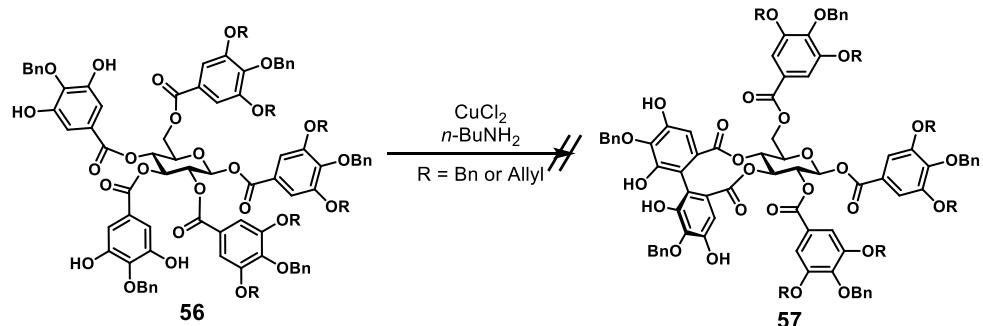


Figure 3-1. Cercidinin A の化学構造

山田による全合成 (Scheme 3-1) では、先ず 3 工程で無保護グルコースのアノマー位に活性化基を導入した **50** へと導き<sup>31a,b</sup>、TIPDS 基で 4,6 位ヒドロキシ基を保護した後 3,4 位ヒドロキシ基へと分子内転位させることで **51** とした<sup>31c</sup>。次に 4 工程をかけて保護基の除去と所望のガロイル基 (**G<sup>III</sup>**, **G<sup>IV</sup>**) の導入を順次行うことで酸化的カップリング前駆体 **53** へと導いた後、3,4-HHDP 基の構築及び立体選択的グリコシル化によるアノマー位へのガロイル基の導入により、全 14 工程で **49** の全合成が達成された。著者の所属研究室での全合成を含め、殆どのエラジタンニン類の全合成ではグルコース上のヒドロキシ基に必要なガロイル基をすべて導入した後に HHDP 基の構築を行うが、山田による **49** の全合成ではアノマー位のガロイル基を HHDP 基の構築後に導入している。これは D-グルコース上の全てのヒドロキシ基がガロイル基で置換された PGG 誘導体 **56** に対する酸化的カップリングが進行しなかったためと記載されている (Scheme 3-2)<sup>8e</sup>。一方、PGG はエラジタンニン類の重要な生合成中間体であり<sup>1a,5</sup>、合成的観点からみて PGG 誘導体に対して酸化的カップリングが進行する条件は存在し得ると考えられる。著者は、無保護グルコースの連続的位置選択的官能基化戦略に基づき、PGG 誘導体を経由する経路により短段階且つ直線的な **49** の全合成が可能と考え、本全合成研究に取り組むこととした。

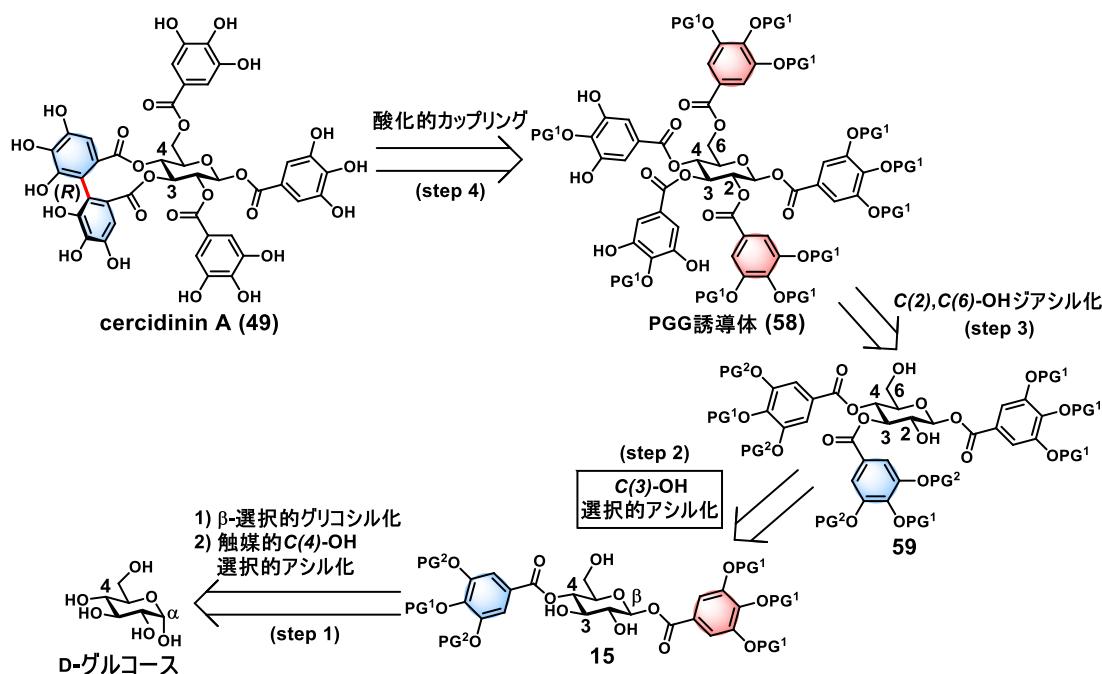


Scheme 3-1. 山田らによる cercidinin A (49) の全合成



Scheme 3-2. 山田らによる 3,4-HHDP 基構築の予備的実験

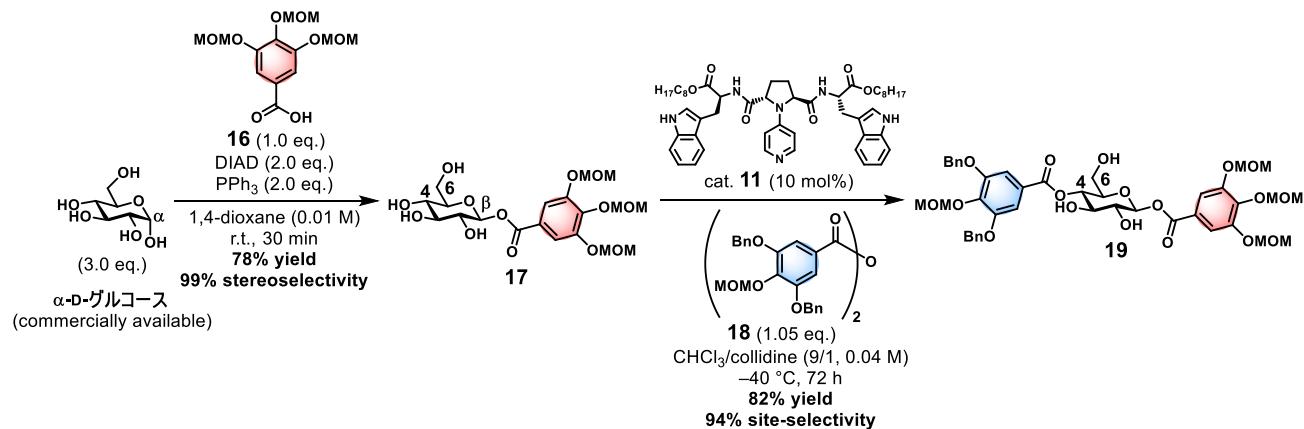
著者は、無保護 D-グルコースのヒドロキシ基を一切保護することなく順次位置選択的に官能基化することで、PGG 誘導体 **58** へと導いた後、酸化的カップリングによって HHDP 基を構築することで cercidinin A (**49**) の全合成が可能と考え、本全合成研究に着手した。Scheme 3-3 に逆合成解析を示す。先ず、所属研究室で既に報告している手法<sup>9</sup>により、1,4-ジアシリグリコシド **15** を得る (step 1)。**15** から **58** への変換は、新たに 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシリル化法を開発することで、4 位ヒドロキシ基に導入したガロイル基と同じガロイル基を 3 位ヒドロキシ基へと導入した後 (step 2)、2,6 位ヒドロキシ基に 3,4 位ヒドロキシ基に導入したガロイル基とは保護基の異なるガロイル基を導入することで行うこととし (step 3)、HHDP 基は遊離したフェノール性ヒドロキシ基を有するガロイル基間のジアステレオ選択的酸化的カップリングにより構築できるものとした (step 4)。



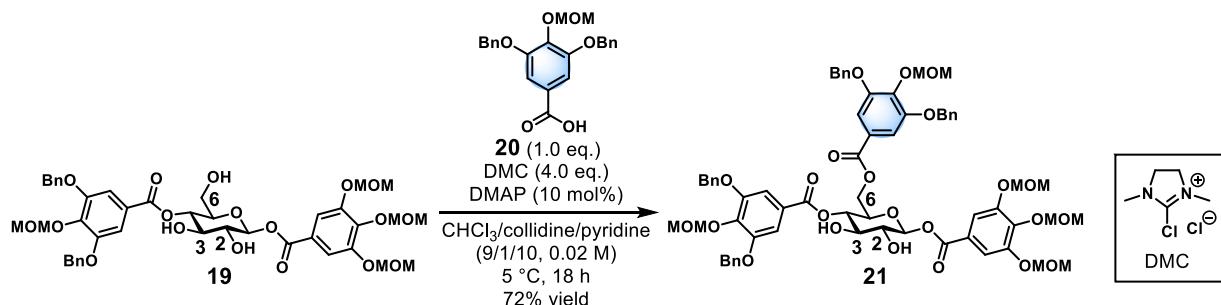
Scheme 3-3. Cercidinin A (**49**) の逆合成解析

## 第二節 1,4-ジアシルグリコシドの3位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法の開発

第一節に示した逆合成解析 (Scheme 3-3) に基づき、無保護 D-グルコースを用いた光延条件  $\beta$ -選択的グリコシル化により  $\beta$ -グリコシド **17** を 78% 収率、99% の立体選択性で得た後、触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化により所望の 1,4-ジアシルグリコシド **19** を 82% 収率で得た (Scheme 3-4)<sup>9</sup>。

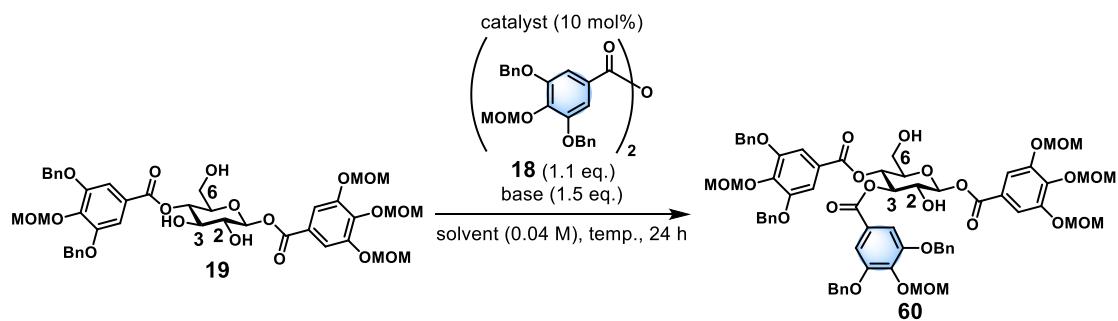


所属研究室では、これまでに tellimagranidin II (**13**) などのグルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDP 基を有するエラジタンニン類のみを合成ターゲットとしてきた<sup>9</sup>。これは 1,4-ジアシルグリコシド **19** が有する三つの遊離ヒドロキシ基のうち、6 位第一級ヒドロキシ基を他の第二級ヒドロキシ基と区別し、位置選択的にアシル化することが比較的容易と考えたからである。実際、DMC を用いた縮合条件により 1,4-ジアシルグリコシドの 6 位第一級ヒドロキシ基選択的アシル化が可能であることを所属研究室で既に報告している (Scheme 3-5)<sup>9</sup>。



Scheme 3-5. 1,4-ジアシルグリコシド **19** の 6 位第一級ヒドロキシ基選択的アシル化

一方、著者はアシル化剤として酸無水物 **18**、求核触媒として DMAP、塩基として collidine を用い、CHCl<sub>3</sub> 溶媒中、−20 °Cでアシル化を行うことで低選択性ながら所望の 3-アシル化体 **60** が主生成物として 37% 収率で得られることを見出した (Table 3-1, entry 1)。他の求核触媒として NMI<sup>32</sup> を用いた場合、アシル化は殆ど進行しなかった (entry 2)。また、DBU<sup>33</sup>、TBD<sup>34</sup> を求核触媒として用いた場合もアシル化は進行せず、原料の分解が見られるのみであった (entries 3,4)。グリコシド **17** の触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化で用いた触媒 **11** を使用した場合、2-アシル化体が主生成物として 25% 収率で得られ、3 位選択性は 30% であった (entry 5)。そこで DMAP を最適触媒とし、塩基の検討を行った。塩基を芳香族アミンの collidine から脂肪族アミンの DIPEA、PEMP、NMM に変えた場合、収率及び位置選択性はほとんど変化しなかった (entries 6~8)。一方、DMAP を求核触媒且つ塩基として用いた場合、64% に位置選択性が向上した (entry 9)。次に DMAP を求核触媒且つ塩基として用い、溶媒効果を確認したところ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> や



entry	catalyst	base	solvent	temp. (°C)	yield (%) <sup>a</sup>					3-O-selectivity (%)
					site-2	site-3 ( <b>60</b> )	site-6	recovery	others	
1	DMAP	collidine	CHCl <sub>3</sub>	−20	27	37	0	30	5	58
2	NMI	collidine	CHCl <sub>3</sub>	−20	<1	<1	0	98	0	—
3	DBU	collidine	CHCl <sub>3</sub>	−20	0	0	0	87	12	—
4	TBD	collidine	CHCl <sub>3</sub>	−20	0	0	0	52	29	—
5	<b>11</b>	collidine	CHCl <sub>3</sub>	−20	25	12	3	58	0	30
6	DMAP	DIPEA	CHCl <sub>3</sub>	−20	27	39	0	11	23	59
7	DMAP	PEMP	CHCl <sub>3</sub>	−20	26	39	0	13	20	60
8	DMAP	NMM	CHCl <sub>3</sub>	−20	28	41	0	10	13	59
9	—	DMAP	CHCl <sub>3</sub>	−20	22	41	1	18	17	64
10	—	DMAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	−20	24	20	5	24	23	41
11	—	DMAP	toluene	−20	21	23	<1	32	23	52
12	—	DMAP	THF	−20	15	18	2	26	29	51
13	—	DMAP	DMF	−20	11	3	10	40	30	13
14	—	DMAP	pyridine	−20	13	7	9	39	31	24
15	—	DMAP	CHCl <sub>3</sub>	−40	20	40	1	16	23	66
<b>16</b>	—	<b>DMAP</b>	<b>CHCl<sub>3</sub></b>	<b>−60</b>	<b>16<sup>b</sup></b>	<b>41<sup>c</sup></b>	<b>1</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>71</b>
17	—	PPY	CHCl <sub>3</sub>	−60	15	36	3	22	21	67

<sup>a</sup>Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR with 1,3-dinitrobenzene as an internal standard. <sup>b</sup>The isolated yield was 14%.

<sup>c</sup>The isolated yield was 38%.

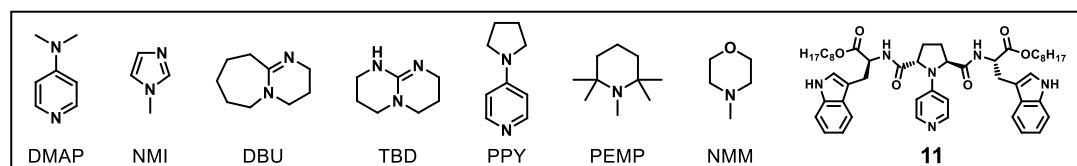
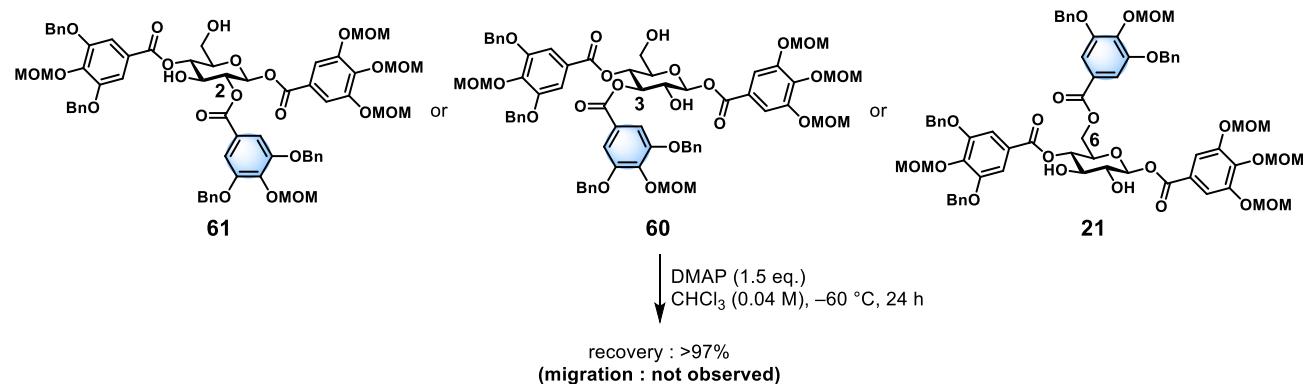


Table 3-1. 1,4-ジアシルグリコンド **19** の 3 位第二級ヒドロキシ基選択性アシル化

toluene、THF 等の比較的低極性の溶媒を用いた場合、CHCl<sub>3</sub> の場合と比べて収率及び位置選択性は低下したが 6 位第一級ヒドロキシ基でのアシリ化は殆ど観測されなかった (entries 10~12)。一方、DMF や pyridine 等の高極性溶媒を用いた場合は CHCl<sub>3</sub> の場合と比べて収率及び位置選択性が大きく低下し、6-アシリ化体 **21** の生成も確認された (entries 13,14)。上記の検討で最も良い結果を与えた entry 9 の条件において、温度を下げることで位置選択性が向上し (entries 15,16)、−60 °C では 41% 収率、71% の位置選択性で所望の 3-アシリ化体 **60** を得ることに成功した (entry 16)。また、アシリ化において DMAP よりも高活性であることが知られている PPY<sup>35</sup> を用いた場合、予想に反して収率及び位置選択性の改善は見られなかった (entry 17)。

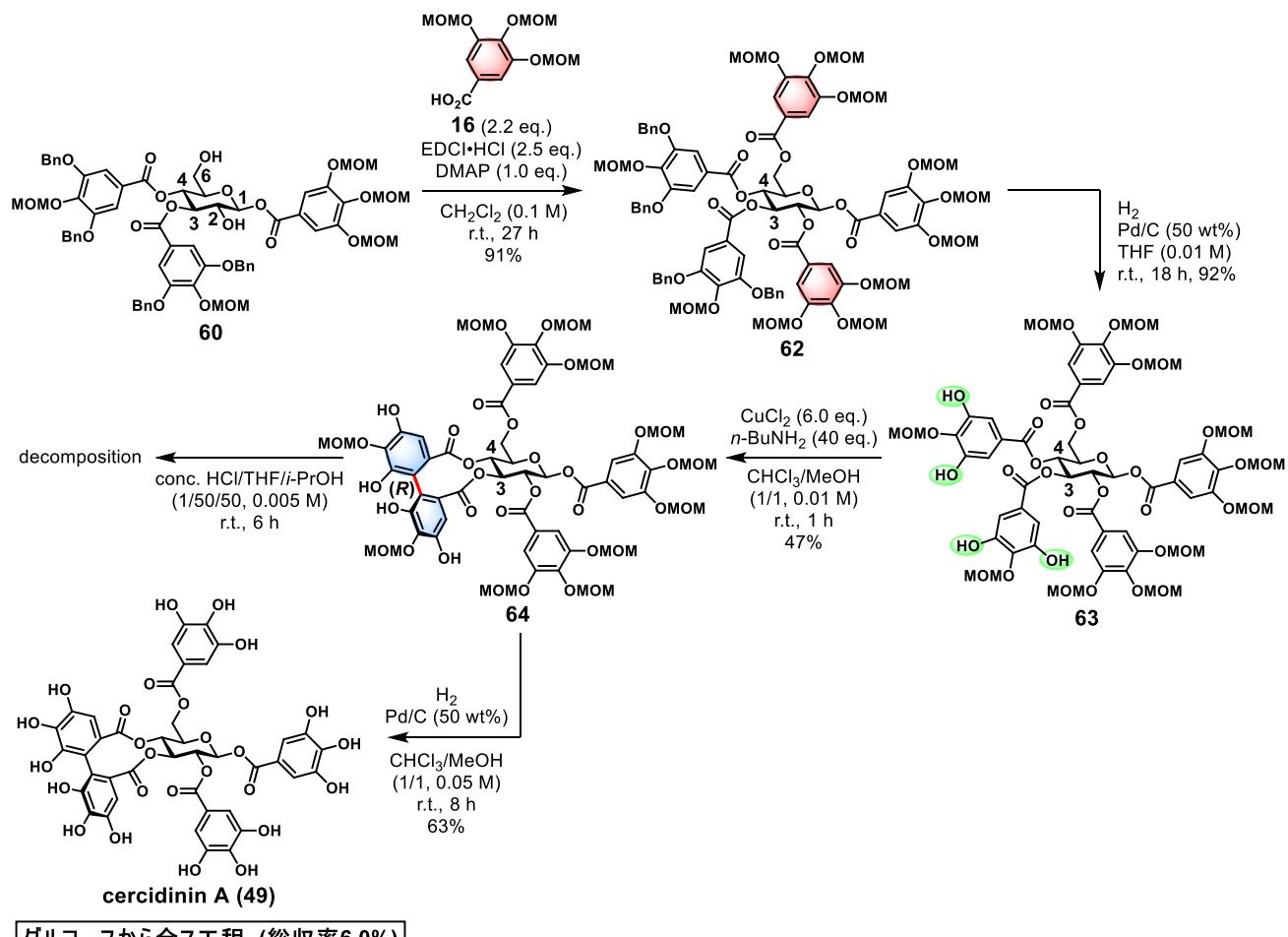
次に、本アシリ化における生成物が速度論的生成物か熱力学的生成物かを明らかにすべく、アシリ化反応条件下における各生成物の分子内アシリ転位<sup>36</sup>の有無を確認した。本反応におけるモノアシリ化体三種類を単離精製後、酸無水物を除いた 3 位ヒドロキシ基選択的アシリ化条件にそれぞれのモノアシリ化体 **21**、**60**、**61** を付したところ、全ての場合において 97% 以上の原料が回収され、分子内アシリ転位は観測されなかった (Scheme 3-6)。本結果より、3 位ヒドロキシ基選択的アシリ化における生成物は速度論的生成物であることが示された。Table 3-1 の溶媒検討の結果 (entries 9~14) と合わせて考えると本アシリ化において、第一級ヒドロキシ基よりも第二級ヒドロキシ基でのアシリ化の方が有利という予想外の結果が観察されたのは、グリコシド **19** の 4 位ヒドロキシ基がアシリ基によって保護されていることにより基質の分子内水素結合ネットワークが変化したためと考えられる<sup>26</sup>。



Scheme 3-6. 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシリ化における分子内アシリ転位の有無

### 第三節 Cercidinin A の全合成

連続的位置選択的官能基化により、グルコース上の 3,4 位ヒドロキシ基を他のヒドロキシ基と区別し、所望のアシリ化体 **60**を得ることができたため、全合成の検討を進めた。1,3,4-トリアシリグリコシド **60** の二つの遊離ヒドロキシ基に対し、アノマー位に導入したガロイル基と同じ保護基を有するガロイル基を縮合条件により導入した後、THF 溶媒中 Pd/C を用いた接触水素化反応によって Bn 基を除去し、酸化的カップリング前駆体である PGG 誘導体 **63** へと導いた (Scheme 3-7)。山田らは PGG 誘導体 **56** に対する CuCl<sub>2</sub>-*n*-BuNH<sub>2</sub>錯体を用いた酸化的カップリングは進行しないと報告しているが (Scheme 3-2)<sup>8e</sup>、PGG 誘導体 **63** を CuCl<sub>2</sub>-*n*-BuNH<sub>2</sub>錯体で処理すると、所望のカップリング体 **64** が 47% 収率且つ単一のジアステレオマーとして得られた。著者が合成した PGG 誘導体 **63** と山田らが合成した PGG 誘導体 **56**において、異なるのはガロイル基上の保護基のみである。MOM 基は Bn 基よりも立体的に小さく、酸化的カップリング時の立体障害は著者が合成した PGG 誘導体 **63** の方が **56** の場合に比べて小さくなるため、**63** に対する酸化的カップリング反応がスムーズに進行したと推察される。また、ジアステレオ選択性に関しては他のエラジタンニン類の全合成の際と同様、糖のキラリティが効率的に軸性不斉に転写されたと考えられる<sup>8a,b,d,e</sup>。



Scheme 3-7. Cercidinin A (**49**) の全合成

最後の MOM 基の除去においては基質 **64** が酸性条件に不安定であったため、検討を要した。これまでに所属研究室で合成されてきたエラジタンニン類の最終脱保護では、ガロイルエステルが加水分解されることなくフェノール性ヒドロキシ基上 MOM 基を除去するために、conc. HCl/THF/*i*-PrOH (1/50/50) という温和な条件が用いられてきた<sup>9</sup>。しかし、cercidinin A (**49**) を得るための最終脱保護に本条件を適用すると、予想に反して目的物は得られず、複雑な混合物を与えるのみであった。本条件よりも更に温和な脱保護条件を検討する際に、coriariin A (**1**) の全合成における接触水素化反応で Bn 基と共に MOM 基の除去が進行する条件があったことに着目した (Scheme 2-14)。MOM 基の除去が最も速かったのは、水素雰囲気下、AcOEt/MeOH 溶媒中で Pd/C を用いた場合であったため、水素雰囲気下、CHCl<sub>3</sub>/MeOH (1/1) 溶媒中で Pd/C を用いたところ、ガロイルエステルの加水分解は観測されず、**49** を 63% 収率で得ることに成功した。これにより、グルコースから全 7 工程、総収率 6.0% で **49** の全合成を達成した<sup>37</sup>。

#### 第四節 接触水素化条件における MOM 基の除去

Cercidinin A (**49**) の最終脱保護では、接触水素化条件で MOM 基の除去を行ったが、接触水素化条件での Bn 系保護基以外の除去は、以前にいくつか報告されている。2001 年に Kaisalo らは、接触水素化条件で THP 基が除去されることを報告しており、Pd/C 中に微量に含まれる HCl が反応活性種であると述べている<sup>38</sup>。また、2003 年に佐治木、廣田らは接触水素化条件で Pd/C の製造会社及び H<sub>2</sub> の有無によって溶液中の pH が異なることを報告しており、H<sub>2</sub> 存在下で溶媒の pH が低下することで酸触媒による TES 基の除去が進行することを報告している<sup>39</sup>。著者は、今回の MOM 基の除去法においても製造会社による Pd 源依存性があるか、また H<sub>2</sub> の必要性があるかを確認すべく、MOM 保護体 **65** を用いてモデル実験を行った。その結果、H<sub>2</sub> 雰囲気下では用いる Pd 源や製造会社によって収率にばらつきが生じるもの、どの Pd 源を用いても MOM 基の除去が進行することが分かった (Table 3-2, entries 1~3)。一方、H<sub>2</sub> を用いない条件では MOM 基の除去が進行せず、H<sub>2</sub> が必須であることが分かった (entry 4)。以上の結果より、本反応も Kaisalo、佐治木らの報告と同様の傾向があるものの、Kaisalo らはフェノール性ヒドロキシ基上 MOM 基の除去が THP 基の除去と同様の条件下では進行しないことを報告しており<sup>38</sup>、今回初めて MOM 基を除去する接触水素化条件を見出すことができた。

entry	Pd source	supplier	Product No.	yield (%) <sup>b</sup>	recovery (%) <sup>b</sup>
1	Pd/C, type PE (Pd 10%)	N. E. CHEMCAT	163-27041	19	73
2	Pd/C (Pd 10%)	Wako	163-15272	42	53
3	Pd(OH) <sub>2</sub> /C (Pd 20%)	Sigma-Aldrich	212911-10G	38	54
4 <sup>a</sup>	Pd/C, type PE (Pd 10%)	N. E. CHEMCAT	163-27041	0	93

<sup>a</sup>Without H<sub>2</sub>. <sup>b</sup>Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR with 1,3-dinitrobenzene as an internal standard.

Table 3-2. 接触水素化条件における MOM 基の除去に関するモデル実験

## 第四章 3,6-HHDP 型エラジタンニン punicafolin 及び macaranganin の全合成

### 第一節 研究背景と著者の研究方針

Punicafolin (**67**) は 1985 年に西岡らによってザクロ (学名 : *Punica granatum*) の葉から単離された<sup>14</sup>、HT1080 細胞の侵襲阻害活性 ( $IC_{50} : 4.2 \mu\text{M}$ )<sup>40</sup> を有するエラジタンニンで、グルコース 3,6 位ヒドロキシ基上に (*R*)-HHDP 基を有している (Figure 4-1)。また、天然には **67** と HHDP 基の立体化学のみが異なる macaranganin (**68**) というエラジタンニンも存在し、1990 年に同じく西岡らによってオオバギ [学名 : *Macaranga tanarius* (L.) MUELL. et ARG.] の葉から単離、構造決定され<sup>15</sup>、プロリルエンドペプチダーゼ阻害活性 ( $IC_{50} : 43 \text{ nM}$ )<sup>41</sup> を有していることが知られている。これらの天然物はグルコース 3,6 位ヒドロキシ基上に HHDP 基を有しており、HHDP 基を構成しているガロイル基同士がピラノース環の隣接するヒドロキシ基上にないため、ピラノース環上の置換基が全てエカトリアル配置の  $^4\text{C}_1$  配座 (Scheme 1-1, 右四角囲み) を取れず、アキシアルリッチな  $^1\text{C}_4$  配座 (Scheme 1-1, 左四角囲み) 或いは舟型配座を取っている<sup>5a</sup>。

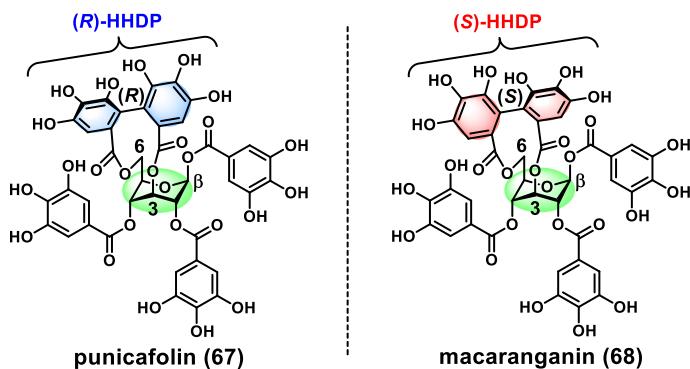
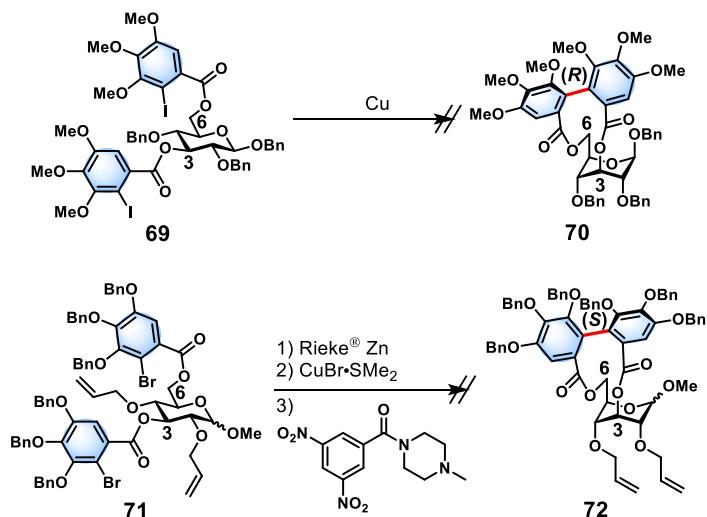


Figure 4-1. Punicafolin (**67**) 及び macaranganin (**68**) の化学構造

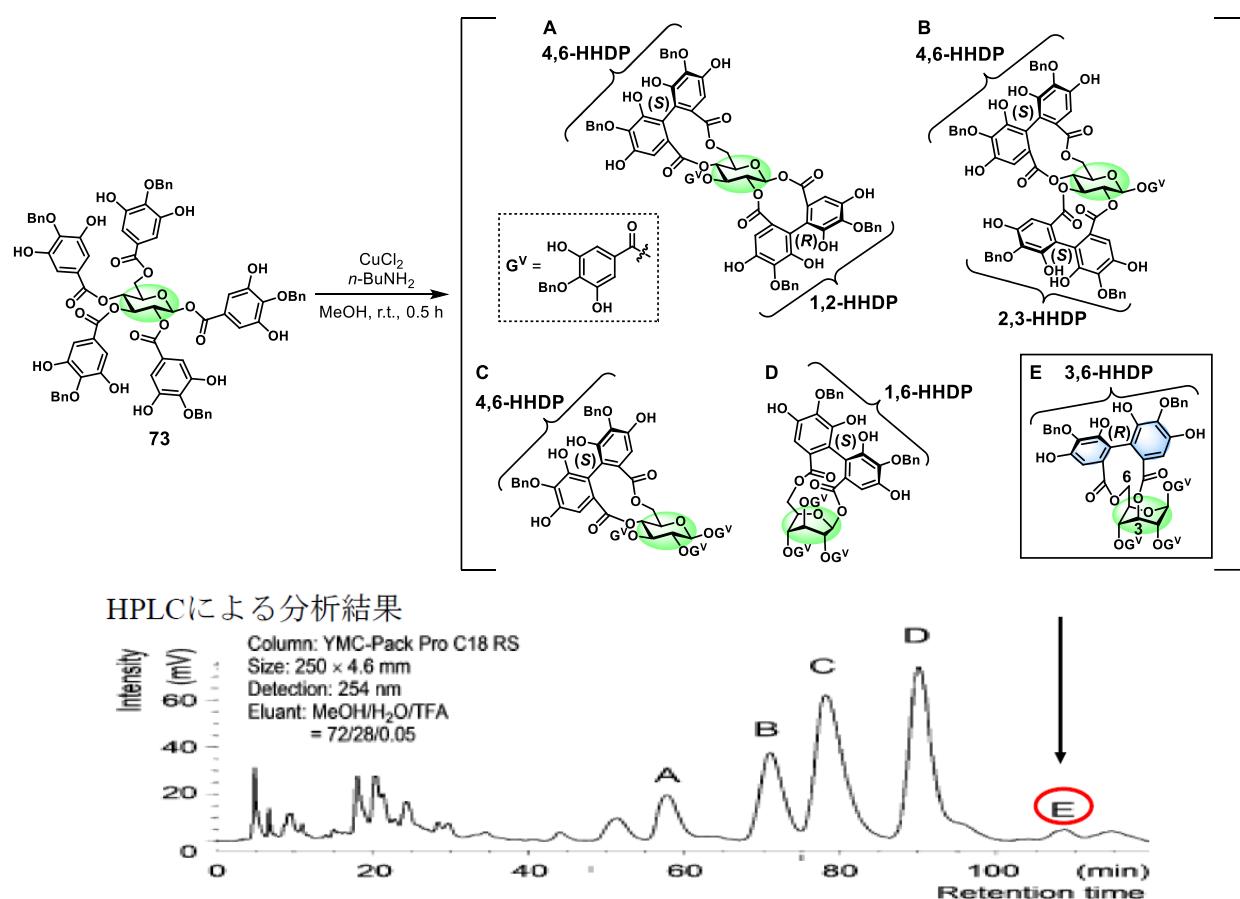
$^1\text{C}_4/\text{B}$  配座 ( $^1\text{C}_4$  配座或いは舟型配座を有する化合物の配座の総称) を取っている 3,6-HHDP 型エラジタンニン類の全合成には、ピラノース環の環反転を伴ったガロイル基間のカップリングによる HHDP 基の



Scheme 4-1. 3,6-HHDP 基構築への試み

構築が必要と考えられるが、環反転を伴ったカップリングは環反転によって生じる配座異性体の存在比率が極めて少ないために困難と予想される。Reilly らは、様々なアルドピラノース類における各配座異性体間のエネルギー差を DFT 計算により算出している<sup>42</sup>。Reilly らの報告によると、β-D-グルコースの最安定配座である<sup>4C1</sup>配座と準安定配座であるねじれ舟型配座のエネルギー差は 6.51 kcal/mol で、<sup>4C1</sup>配座と<sup>1C4</sup>配座のエネルギー差は 8.58 kcal/mol である。以上の計算結果を考慮すると、3,6-HHDP 基の構築には反応系中に殆ど存在しない配座異性体からのカップリングを進行させる必要がある。実際に 3,6-HHDP 基の構築に挑戦し、カップリングが進行しないことを確認したという報告例もある。2004 年に山田らは、ベンゼン環上カルボニル基のオルト位にヨウ素を導入したガロイル基をグルコース 3,6 位ヒドロキシ基上に有する基質 **69** に対する Ullmann カップリングを試みたが、所望のカップリング反応は進行しなかつたと報告している (Scheme 4-1, 上)<sup>43</sup>。また、2009 年に Spring らは、ベンゼン環上カルボニル基のオルト位に臭素を導入したガロイル基をグルコース 3,6 位ヒドロキシ基上に有する基質 **71** に対して亜鉛、臭化銅、酸化剤を用いる段階的なカップリングを試みたが、カップリング体 **72** は得られず臭素から水素への還元が進行するのみと報告している (Scheme 4-1, 下)<sup>44</sup>。

ピラノース環の環反転を伴った酸化的カップリングに唯一成功した例として、2017 年に山田らが報告した PGG 誘導体に対するランダムな酸化的カップリング反応があげられる (Figure 4-2)<sup>45</sup>。山田らはベン

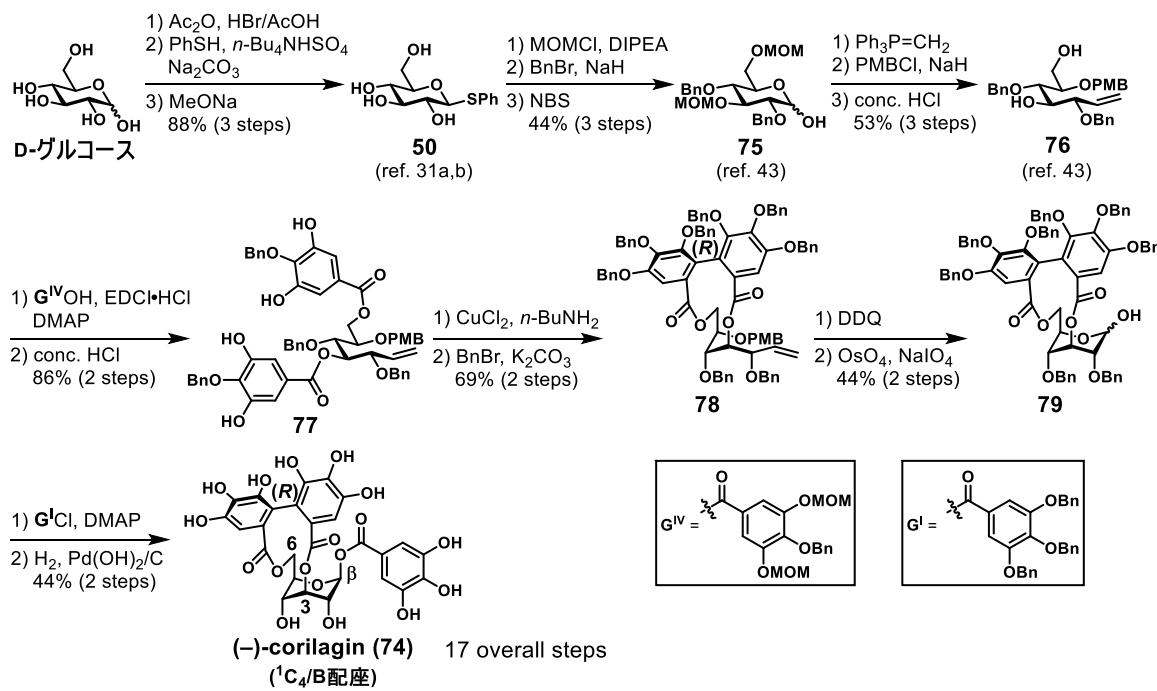


Yamada, H. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15402–15406.

Figure 4-2. PGG 誘導体 **73** の酸化的カップリングに対する反応性

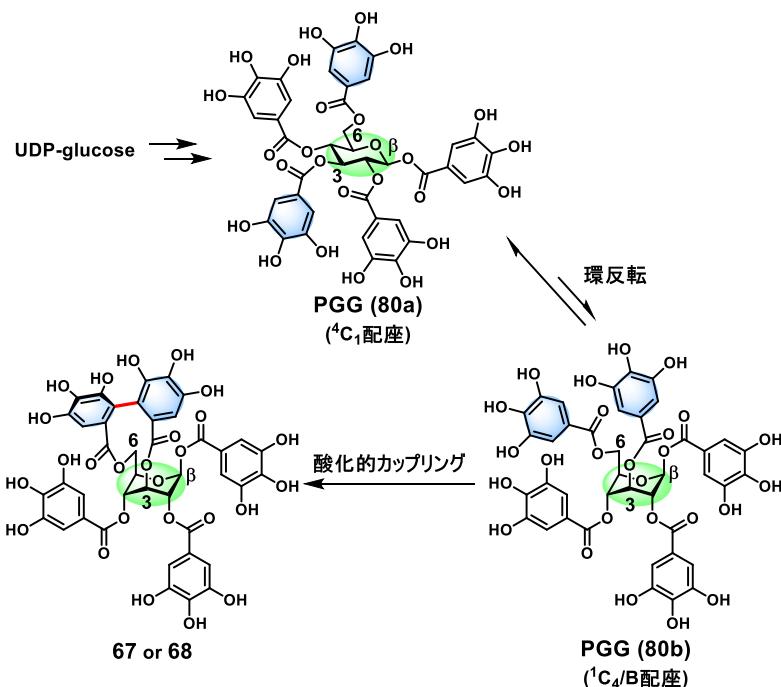
ゼン環上カルボニル基のパラ位フェノール性ヒドロキシ基をBn保護したガロイル基**G<sup>V</sup>**をβ-D-グルコース上の全てのヒドロキシ基に導入したPGG誘導体**73**を合成し、これに対してCuCl<sub>2</sub>-*n*-BuNH<sub>2</sub>錯体を作用させることで、どの位置での酸化的カップリングが進行し易いかを調査した。その際、痕跡量ながら3,6-(R)-HHDP基を有する化合物**E**の生成を確認している。しかし、**73**に対する酸化的カップリングは実際の3,6-HHDP型エラジタンニン類の全合成に用いるには収率、精製の面から見て非効率的であり、実用的な手法とは言い難い。

上述した通り、ピラノース環の環反転を伴った酸化的カップリングは非常に困難である。唯一実用的な3,6-HHDP基の構築法として、2008年に山田らが報告した3,6-HHDP型エラジタンニン(-)-corilagin(**74**)の全合成が挙げられる(Scheme 4-2)<sup>8a</sup>。山田らは、ピラノース環の反転を伴ったガロイル基間のカップリングが進行しづらいという結果を受けて、D-グルコースのピラノース環を一度開環してカップリング前駆体**77**へと導いた後、ガロイル基間の酸化的カップリングを行い、ピラノース環を再構築する合成戦略を取ることで、**74**の全合成を達成している。山田による**74**の合成は、3,6-HHDP型エラジタンニン類の唯一の全合成である。



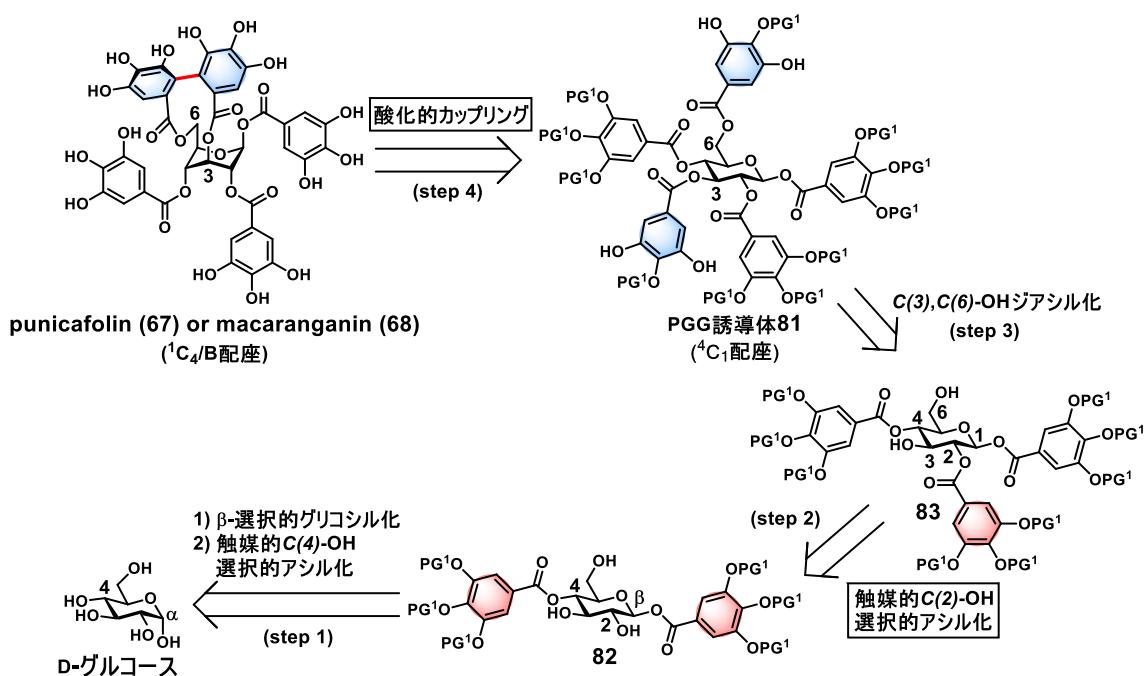
Scheme 4-2. 山田らによる(-)-corilagin(**74**)の全合成

一方、3,6-HHDP 型エラジタンニン類の生合成経路としては、ピラノース環の開環・閉環を必要とせず、PGG (80a) の 3,6 位ヒドロキシ基上のガロイル基同士がピラノース環の環反転を伴って酸化的カップリングする経路が古くから提唱されている (Scheme 4-3)<sup>1a,5a</sup>。また、Figure 4-2 に示した酸化的カップリング反応において 3,6-HHDP 基を有するカップリング体が痕跡量ながら得られていることから<sup>45</sup>、ピラノース環の環反転を伴った酸化的カップリングは実現不可能な反応ではないと考えた。そこで著者は、生合成経路に基づき、短工程での punicafolin (67) 及び macaranganin (68) の全合成に取り組むこととした。



Scheme 4-3. 3,6-HHDP 型エラジタンニン類の推定生合成経路

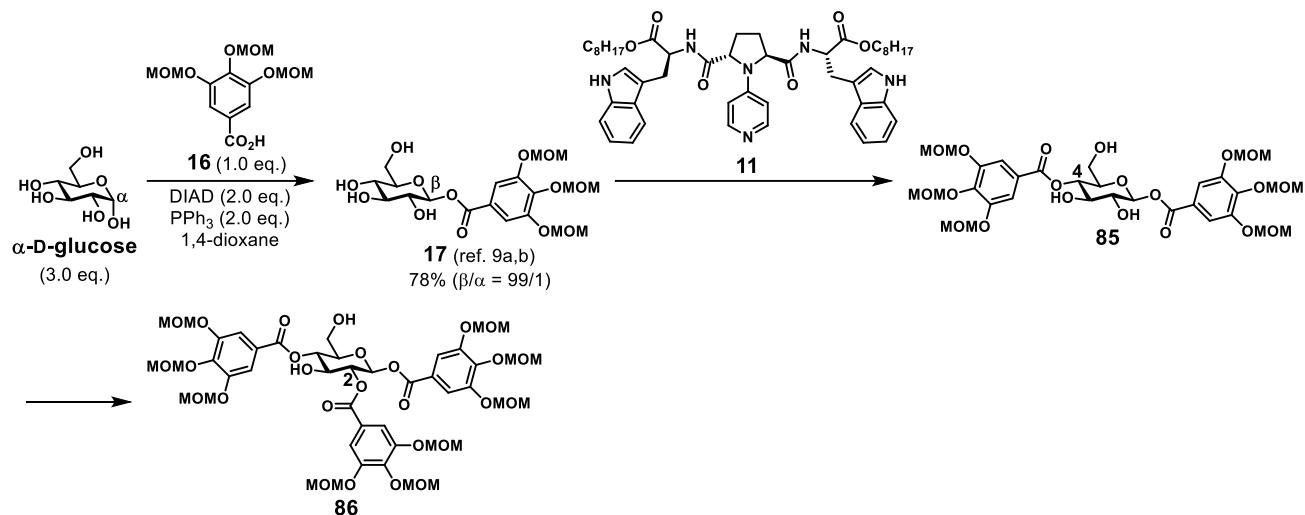
著者は無保護 D-グルコースのヒドロキシ基を一切保護することなく順次位置選択的に官能基化することで PGG 誘導体 81 へと導いた後、ピラノース環の環反転を伴った酸化的カップリングによる HHDP 基の構築を計画した (Scheme 4-4)。先ず、所属研究室で既に報告している手法により、1,4-ジアシルグリコシド 82 を得る (step 1)<sup>9c</sup>。82 から PGG 誘導体 81 への変換は、新たに触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法を開発することで、1,4 位ヒドロキシ基に導入したガロイル基と同じガロイル基を 2 位ヒドロキシ基へと導入した後 (step 2)、3,6 位ヒドロキシ基に 1,2,4 位ヒドロキシ基に導入したガロイル基とは保護基の異なるガロイル基を導入することで行うこととし (step 3)、HHDP 基はピラノース環の環反転を伴ったガロイル基間のジアステレオ選択的酸化的カップリングにより構築できると考えた (step 4)。



Scheme 4-4. Punicafolin (67) 及び macaranganin (68) の逆合成解析

## 第二節 触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシリル化法の開発

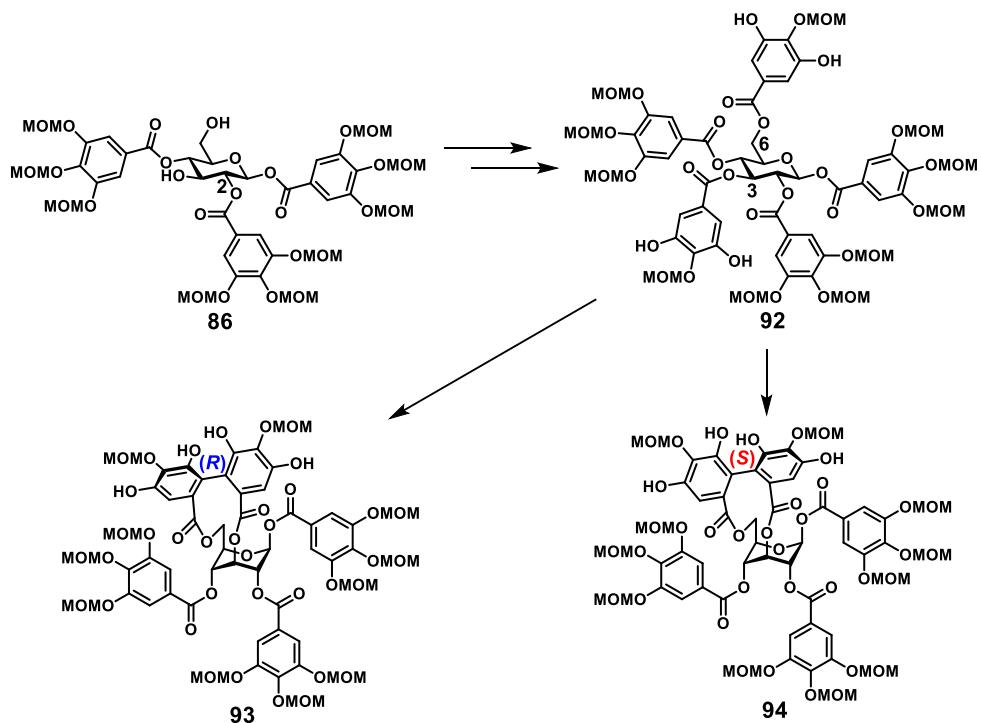
第一節に示した逆合成解析に基づき、無保護 D-グルコースを用いた光延条件  $\beta$ -選択的グリコシル化により  $\beta$ -グリコシド **17** を 78% 収率、99% の立体選択性で得た後、触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシリル化により所望の 1,4-ジアシリグリコシド **85**を得た (Scheme 4-5)<sup>c</sup>。得られた **85** に対し、触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシリル化を行うことで、2-アシリ化体 **86**へと導いた。



Scheme 4-5. 1,2,4-トリアシリグリコシド **86** の合成

### 第三節 ピラノース環の環反転を伴ったジアステレオ選択的酸化的カップリング法の開発

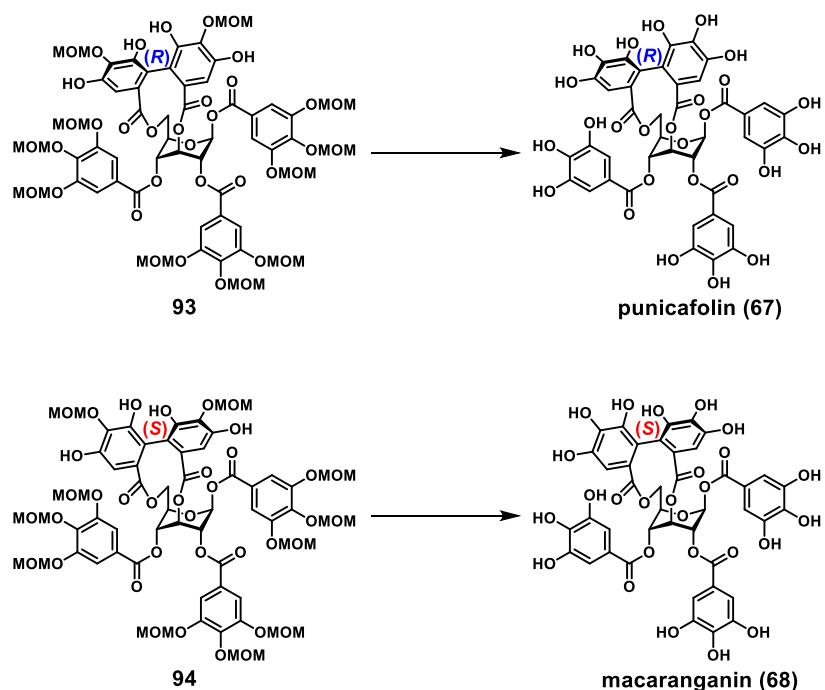
触媒的2位ヒドロキシ基選択的アシル化により得られた2-アシル化体**86**の3,6位ヒドロキシ基に対し、1,2,4位とは異なる保護基を有するガロイル基を導入した後、3,6位ヒドロキシ基上ガロイル基のBn基を除去することで、所望のカップリング前駆体**92**を得た (Scheme 4-6)。**92**に対し、キラルアミン配位子を用いたジアステレオ選択的酸化的カップリングを行うことで、ピラノース環の反転を伴ったカップリングが進行し、アミン配位子のキラリティに応じて *R* 体 **93** 及び *S* 体 **94** をそれぞれ得ることに成功した。



Scheme 4-6. カップリング体 **93** 及び **94** の合成

#### 第四節 Punicafolin 及び macaranganin の全合成及びコンフォメーション解析

最後に、*R* 体のカップリング体 **93** に対し、全ての MOM 基を除去することでグルコースから全 7 工程で punicafolin (**67**) の初の全合成を達成した (Scheme 4-7)。また、*S* 体のカップリング体 **94** に対しても MOM 基の除去を行うことで、グルコースから全 7 工程で macaranganin (**68**) の初の全合成を達成することにも成功した。



Scheme 4-7. Punicafolin (**67**) 及び macaranganin (**68**) の全合成

得られた両天然物は、HHDP 基の立体化学のみが異なるジアステレオマーの関係にあるが、その  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを比較するとピラノース環上の水素のカップリング定数 ( $J_{1,2}$  値) に大きな違いが見られた。そこで、これらのスペクトルの違いの原因を明らかにすべく、計算化学的手法により両天然物の最安定構造を導出したところ、punicafolin (**67**) が  ${}^1\text{C}_4$  配座を取っているのに対して、macaranganin (**68**) はねじれ舟型配座を取っていることが示唆された。

## 第五章 結語及び要約

エラジタンニン類は D-グルコース上のヒドロキシ基とエステル結合したガロイル基の位置や、ガロイル基間の酸化的カップリングの位置、多量化によって千種を超える多様性を獲得している配糖体天然物であり、保護・脱保護法に基づく多段階合成によって様々な全合成研究がなされてきた。一方、所属研究室ではエラジタンニン類の連続的位置選択的官能基化による短段階合成法を見出している。本法は、エラジタンニン類の合成を格段に効率化する手法であるが、グルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDp 基を有する单量体エラジタンニン類にのみ適用可能であり、展開可能な天然物に限りがあった。本課題の解決を念頭に置き、以下の研究課題に取り組むことで二量体エラジタンニン類や、3,4-HHDP 基、3,6-HHDP 基を有するエラジタンニン類に適用可能な包括的合成手法を確立することに成功した。ここに本研究の成果を要約する。

### 1. 二量体エラジタンニン coriariin A の全合成

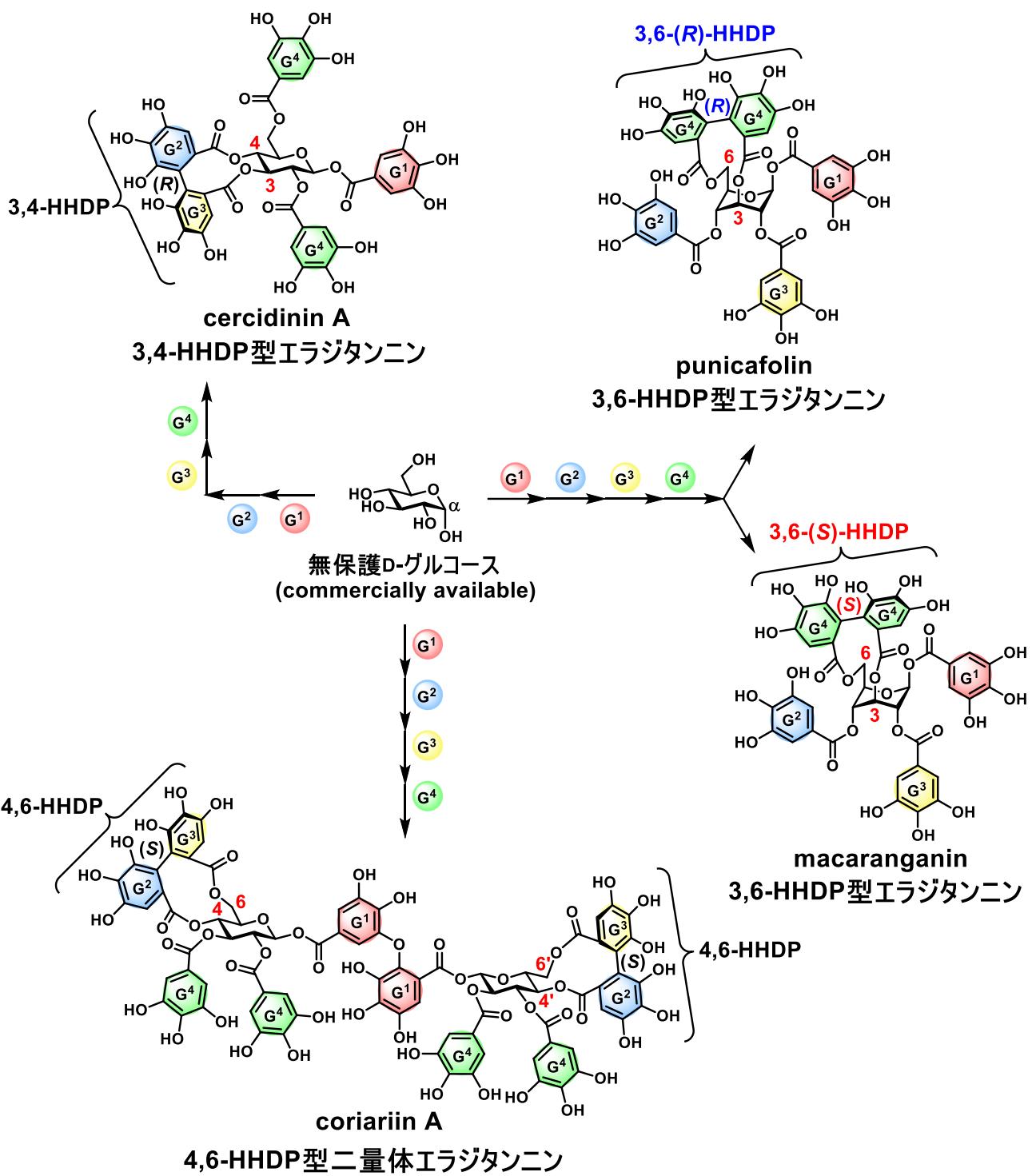
巨大二量体エラジタンニン coriariin A の擬対称構造に着目することで、連続的位置選択的官能基化を両方向同時官能基化戦略へと展開し、その短工程全合成を達成した。二量体基質特有の分子内会合によって单量体エラジタンニン合成の条件がそのままでは適用できないという問題点を克服することで、従来单糖ユニットのみに適用可能であった連続的位置選択的官能基化が二量体エラジタンニン類の短工程全合成にも展開可能であることを示し、本全合成経路の一般性の拡大に成功した。

### 2. 3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidinin A の全合成

3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidinin A の全合成に連続的位置選択的官能基化を適用し、短工程全合成を達成した。分子内水素結合ネットワークによる 1,4-ジアシルグリコシドの特異な反応性に着目することで 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化条件を見出し、グルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDp 基を有するエラジタンニン類にのみ適用可能であった連続的位置選択的官能基化が 3,4-HHDP 型エラジタンニン類の短工程全合成にも展開可能であることを示した。

### 3. 3,6-HHDP 型エラジタンニン punicafolin 及び macaranganin の全合成

生合成経路に基づき、糖ヒドロキシ基を一切保護することなく、3,6-(R)-HHDp 基を有する punicafolin 及び 3,6-(S)-HHDp 基を有する macaranganin の初の全合成を達成した。本全合成に際して、1,4-ジアシルグリコシドの触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法の開発及びピラノース環の環反転を伴ったジアステレオ選択的酸化的カップリング法の開発を行うことで、連続的位置選択的官能基化による直線的な 3,6-HHDP 型エラジタンニン類の合成手法を確立し、本法の一般性拡大に成功した。また、酸化的カップリングによるエラジタンニン類の HHDp 基の構築において、キラルアミン配位子を用いることでステレオダイバージェントな立体制御に初めて成功し、軸性不斎の異性化が立体制御の鍵であることを明らかにした。





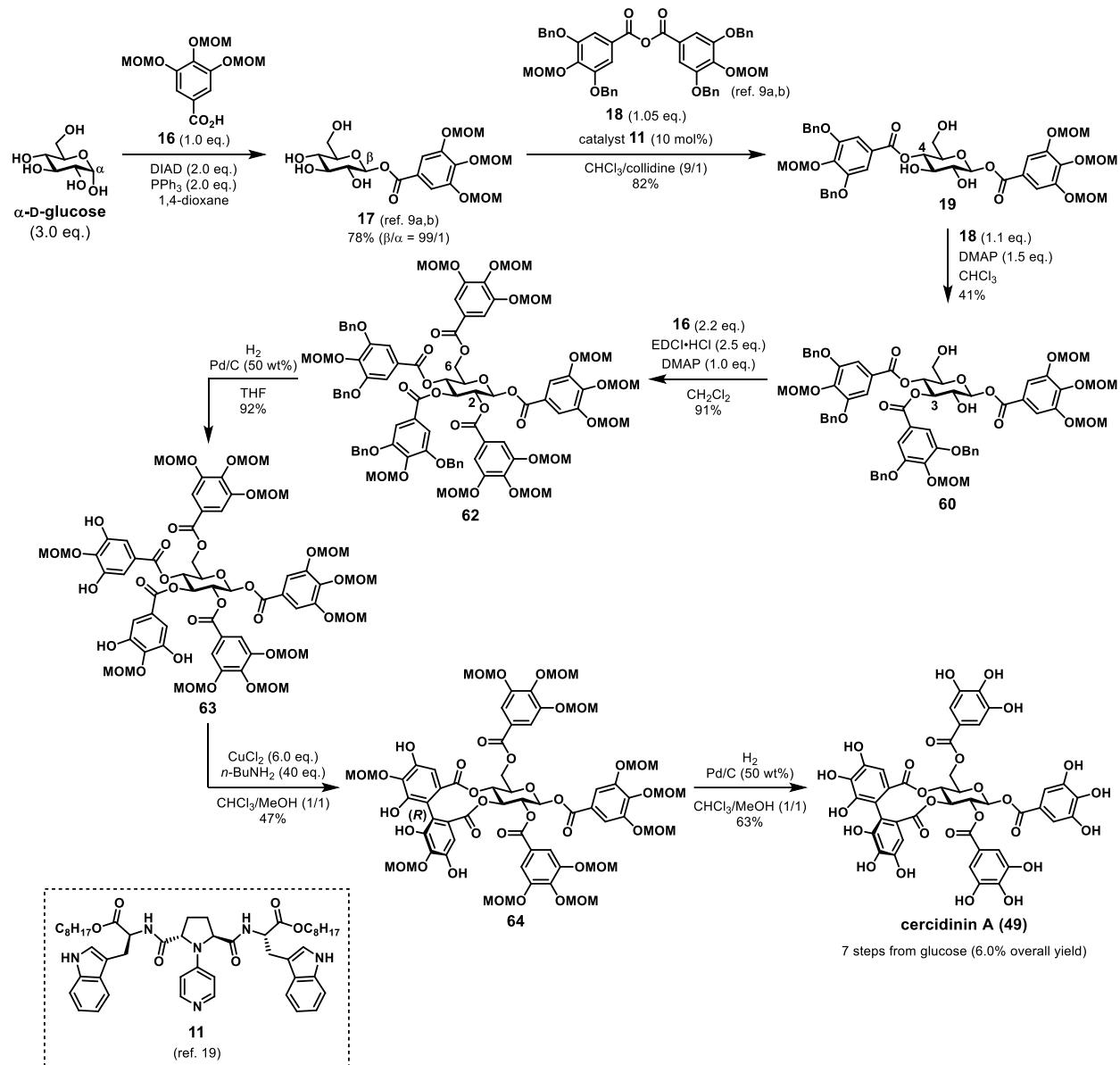
## 実験の部

## 実験及び測定に関する一般事項

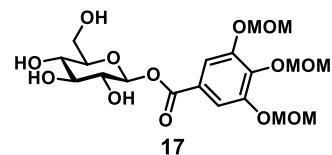
Anhydrous solvents (toluene, THF, DMF, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and CHCl<sub>3</sub>) were purchased from commercial suppliers. Anhydrous toluene, DMF, MeOH and CHCl<sub>3</sub> (amylene-stabilized) were stored over activated molecular sieves. 2,4,6-Collidine was distilled from calcium hydride prior to use. All other solvents and reagents were used as received unless otherwise noted. CuCl<sub>2</sub> (purity : 99.999%) and Pd(OH)<sub>2</sub>/C were purchased from Sigma-Aldrich. Pd/C (type PE, Pd 10%) were purchased from Wako unless otherwise noted. Yields were referred to isolated yield of analytically pure material unless otherwise noted. Reactions were magnetically stirred and monitored by TLC using Silica gel 60 F<sub>254</sub> precoated plates (0.25 mm, Merck). Visualization was accomplished with UV light and *p*-anisaldehyde stain followed by heating. Purification of the reaction products was carried out by flash column chromatography using Ultra Pure Silica Gel (230–400 mesh) or Aluminum oxide (activated, basic, Brockmann I), preparative TLC using PLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> precoated plates (0.5 mm, Merck), or preparative HPLC unless otherwise noted. Preparative HPLC was run on Waters 1525 Binary HPLC Pump, equipped with Waters 2998 Photodiode Array Detector. IR spectra were recorded using a JASCO FT-IR 4200 spectrometer and are reported in frequency of absorption (cm<sup>-1</sup>). <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on JEOL ECX-400 (400 MHz) and JEOL ECA-600 (600 MHz), and are reported in ppm using solvent resonance as the internal standard (acetone-*d*<sub>6</sub> at 2.05 ppm). <sup>1</sup>H NMR data are reported as follows: chemical shift; multiplicity; coupling constants (Hz); number of hydrogen. Multiplicity is abbreviated as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, dd = double doublet,ddd = double double doublet, m =multiplet, br = broad. Proton-decoupled <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on JEOL ECX-400 (100 MHz) and JEOL ECA-600 (150 MHz), and are reported in ppm using solvent resonance as the internal standard (acetone-*d*<sub>6</sub> at 29.84 ppm). HRMS were obtained using Bruker timsTOF mass spectrometer (IMS-QTOF) for ESI. Specific rotations were measured with JASCO P-2200 digital polarimeter using the sodium D line and are reported as follows: [α]<sub>D</sub><sup>t</sup> (*c* = 10 mg/mL, solvent).

### 第三章に関する実験

**Scheme S3. Synthetic route to cercidinin A (49).**

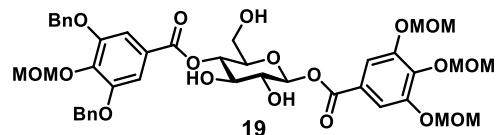


**1-O-[3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoyl]-β-D-glucopyranoside (17).**



Prepared as previously reported.<sup>9a,b</sup>

**1-O-[3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoyl]-4-O-[3,5-dibenzylxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]- $\beta$ -D-glucopyranoside (19).**



Prepared from the modified procedure of our previous report.<sup>9a,b</sup> To a round bottom flask containing **17** (107 mg, 0.229 mmol, 1.0 equiv.) were added catalyst **11** (19.1 mg, 0.0229 mmol, 10 mol%), CHCl<sub>3</sub> (5.2 mL) and 2,4,6-collidine (0.58 mL). The reaction mixture was sonicated and heated at 60 °C until **17** completely dissolved in the solvent. The resulting solution was cooled to –40 °C and **18** (185 mg, 0.240 mmol, 1.05 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at –40 °C for 72 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on silica gel (hexane/AcOEt 1:1 to 1:4 v/v) to give **19** with a small amount of regioisomers. The mixture was reprecipitated from hexane/AcOEt to give pure **19** as a white solid (157 mg, 82%). Spectral features are in agreement with those previously reported.<sup>9a,b</sup>

**Acylation of C(3)-OH of 1,4-O-digallate 19.**

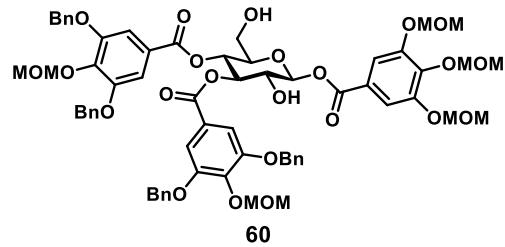
**General procedure A for regioselective acylation of 19 (Table 3-1: entries 1~8).**

To a screwtop test tube containing **19** (10.0 mg, 0.0119 mmol, 1.0 equiv.) were added a solution of catalyst in CHCl<sub>3</sub> (12  $\mu$ M, 0.10 mL), CHCl<sub>3</sub> (0.20 mL) and base (0.0179 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was cooled to –20 °C and **18** (10.1 mg, 0.0131 mmol, 1.1 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at –20 °C for 24 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude <sup>1</sup>H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

**General procedure B for regioselective acylation of 19 (Table 1: entries 9~17).**

To a screwtop test tube containing **19** (10.0 mg, 0.0119 mmol, 1.0 equiv.) were added base (0.0179 mmol, 1.5 equiv.) and solvent (0.30 mL). The reaction mixture was cooled to –20 °C (entry 15 : –40 °C, entries 16,17 : –60 °C) and **18** (10.1 mg, 0.0131 mmol, 1.1 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at –20 °C (entry 15 : –40 °C, entries 16,17 : –60 °C) for 24 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude <sup>1</sup>H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

**1-O-[3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,4-bis-O-[3,5-dibenzylxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]- $\beta$ -D-glucopyranoside (60).**



Prepared according to General Procedure B (entry 16) from **19** (10.0 mg, 0.0119 mmol, 1.0 equiv.). **60** was obtained as a colorless amorphous powder (5.5 mg, 38%) after preparative TLC on silica gel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  60 : 1 v/v) along with **61** as a colorless amorphous powder (2.0 mg, 14%).

**$^1\text{H NMR}$**  (600 MHz, acetone- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 7.62 (s, 2H), 7.51–7.47 (m, 8H), 7.44 (s, 2H), 7.42–7.35 (m, 10H), 7.34–7.28 (m, 4H), 6.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.73 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 5.34–5.27 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 5.19–5.06 (m, 12H), 4.13–4.06 (m, 2H), 3.75 (dd,  $J$  = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J$  = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.49 (s, 6H), 3.381 (s, 3H), 3.376 (s, 3H).

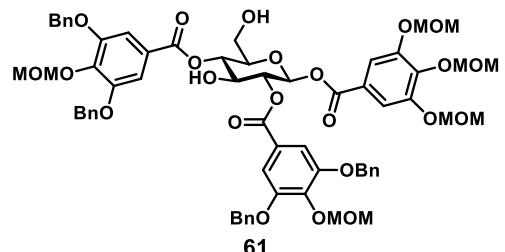
**$^{13}\text{C NMR}$**  (150 MHz, acetone- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 166.2, 165.9, 165.1, 153.22, 153.20, 151.8, 142.4, 141.0, 140.8, 137.60, 137.58, 129.31, 129.28, 128.9, 128.8, 128.7, 126.0, 125.41, 125.37, 112.4, 109.43, 109.38, 99.0, 98.7, 95.9, 95.8, 76.7, 76.1, 71.7, 71.6, 70.6, 61.4, 57.3, 57.2, 56.5.

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3474, 2929, 1727, 1590, 1499, 1451, 1431, 1334, 1219, 1190, 1157, 1109, 954.

**HRMS (ESI $^+$ ,  $m/z$ ):** calculated for  $\text{C}_{65}\text{H}_{68}\text{O}_{23}\text{Na}$  [(M + Na) $^+$ ]: 1239.4044 Found: 1239.4035.

$[\alpha]_D^{22}$  –23.4 ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ )

**1-O-[3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoyl]-2,4-bis-O-[3,5-dibenzylxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]- $\beta$ -D-glucopyranoside (61).**



**$^1\text{H NMR}$**  (600 MHz, acetone- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 7.54–7.44 (m, 14H), 7.41–7.28 (m, 12H), 6.06 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J$  = 9.2, 8.7 Hz, 1H), 5.32–5.23 (m, 5H), 5.21 (s, 4H), 5.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.13 (s, 4H), 5.09 (s, 2H), 4.42 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 4.03 (ddd,  $J$  = 10.1, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 3.71 (dd,

*J* = 12.5, 2.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 165.8, 165.7, 164.8, 153.3, 153.2, 151.8, 142.7, 141.0, 137.7, 137.6, 129.34, 129.30, 128.9, 128.7, 125.9, 125.8, 124.8, 112.6, 109.6, 109.5, 99.0, 98.8, 98.7, 95.9, 94.0, 76.8, 74.5, 72.8, 72.5, 71.63, 71.59, 61.6, 57.24, 57.22, 57.17, 56.5.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)**: 3452, 2908, 1728, 1590, 1499, 1431, 1375, 1334, 1217, 1190, 1157, 1109, 954.

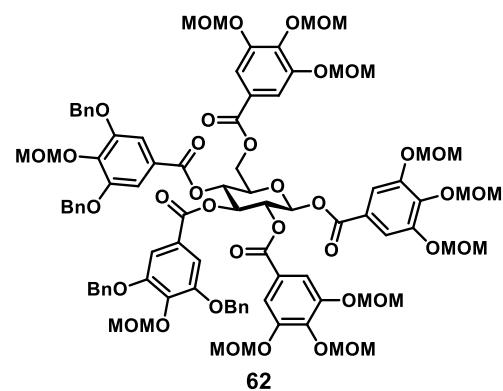
**HRMS (ESI<sup>+</sup>, *m/z*)**: calculated for C<sub>65</sub>H<sub>68</sub>O<sub>23</sub>Na [(M + Na)<sup>+</sup>]: 1239.4044 Found: 1239.4039.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -13.4 (*c* 1.6, CHCl<sub>3</sub>)

**General procedure A for intramolecular acyl transfer of 21, 60 and 61 (Scheme 3-6).**

To a screwtop test tube containing **21**, **60** or **61** (14.5 mg, 0.0119 mmol, 1.0 equiv.) was added CHCl<sub>3</sub> (0.30 mL). The reaction mixture was cooled to -60 °C and DMAP (2.2 mg, 0.0179 mmol, 1.5 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -60 °C for 24 hours. The mixture was quenched with 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude <sup>1</sup>H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

**1,2,6-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,4-bis-*O*-[3,5-dibenzylxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]-β-D-glucopyranoside (62).**



To a screwtop test tube containing **60** (42.4 mg, 0.0348 mmol, 1.0 equiv.) were added DMAP (4.3 mg, 0.0348 mmol, 1.0 equiv.), **16** (23.2 mg, 0.0766 mmol, 2.2 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.35 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and EDCI•HCl (16.7 mg, 0.0870 mmol, 2.5 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 27 hours. The resulting solution was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl aq. and then extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over

sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on alumina (hexane/AcOEt 3:7 v/v) to give **62** as a colorless amorphous powder (56.4 mg, 91%).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.61 (s, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54–7.48 (m, 10H), 7.46 (s, 2H), 7.42–7.36 (m, 10H), 7.36–7.29 (m, 4H), 6.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.89 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 5.31–5.25 (m, 8H), 5.23–5.16 (m, 8H), 5.15–5.10 (m, 8H), 5.09–5.06 (m, 6H), 4.84 (dd, *J* = 12.4, 2.6 Hz, 1H), 4.76 (ddd, *J* = 10.0, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.48 (s, 6H), 3.47 (s, 6H), 3.43 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

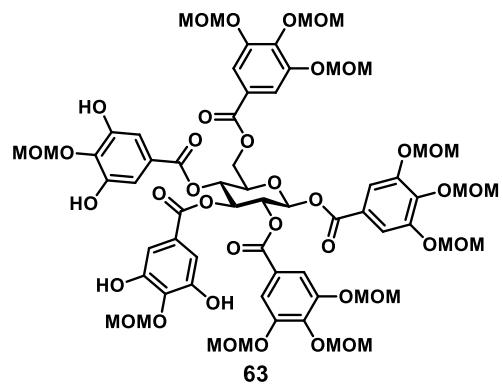
**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 166.0, 165.8, 165.7, 165.4, 164.5, 153.42, 153.38, 152.0, 151.9, 151.8, 142.9, 142.7, 142.3, 141.4, 141.3, 137.7, 137.6, 129.39, 129.35, 128.94, 128.88, 128.8, 126.1, 125.23, 125.19, 124.7, 112.7, 112.6, 112.5, 109.7, 109.4, 99.13, 99.10, 99.07, 98.9, 98.8, 96.10, 96.06, 96.0, 93.7, 74.1, 73.8, 72.5, 71.74, 71.69, 70.6, 63.6, 57.24, 57.21, 57.18, 56.53, 56.51, 56.50.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2957, 1733, 1591, 1498, 1432, 1393, 1332, 1188, 1157, 1110, 1048, 954, 926.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>, *m/z*):** calculated for C<sub>91</sub>H<sub>100</sub>O<sub>37</sub>Na [(M + Na)<sup>+</sup>]: 1807.5836 Found: 1807.5838.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> −2.2 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>)

**1,2,6-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,4-bis-*O*-[3,5-dihydroxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]-β-D-glucopyranoside (63).**



To a round bottom flask containing **62** (56.4 mg, 0.0316 mmol, 1.0 equiv.) were added THF (3.2 mL) and Pd/C (28.2 mg, 50 wt%), and the atmosphere was replaced by H<sub>2</sub> (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then filtered through a Celite pad and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30:1 v/v) to give **63** as a colorless amorphous powder (41.3 mg, 92%).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.38 (br s, 2H), 8.34 (br s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.17 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.80 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 5.34–5.29 (m, 6H), 5.27–5.18 (m, 10H), 5.17 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.75–4.68 (m, 2H), 4.44 (dd, *J* = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.48 (s, 6H), 3.43 (s, 6H).

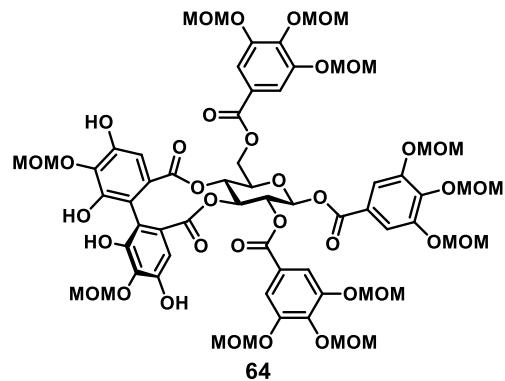
**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 165.73, 165.69, 165.5, 165.3, 164.5, 151.93, 151.85, 151.8, 151.2, 151.1, 142.8, 142.5, 142.3, 138.3, 138.2, 126.2, 125.61, 125.55, 125.2, 124.7, 112.61, 112.59, 112.4, 110.4, 110.2, 99.12, 99.10, 99.05, 99.02, 98.95, 96.2, 96.0, 93.7, 73.8, 73.2, 72.5, 69.9, 63.5, 57.5, 57.4, 57.21, 57.15, 56.6, 56.5.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)**: 3343, 2959, 1734, 1594, 1437, 1331, 1219, 1188, 1157, 1109, 1049, 925, 926.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>, *m/z*)**: calculated for C<sub>63</sub>H<sub>76</sub>O<sub>37</sub>Na [(M + Na)<sup>+</sup>]: 1447.3958 Found: 1447.3960.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +4.9 (*c* 1.2, acetone)

**1,2,6-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,4-*O*-(*R*)-[4,4',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-bis(methoxymethoxy)diphenyl]-β-D-glucopyranoside (64).**



A solution of CuCl<sub>2</sub> (4.2 mg, 0.0311 mmol, 6.0 equiv.) and *n*-BuNH<sub>2</sub> (20.6 μL, 0.208 mmol, 40 equiv.) in MeOH (0.26 mL) was stirred for 30 minutes at room temperature to prepare a blue solution of CuCl<sub>2</sub>/*n*-BuNH<sub>2</sub> complex under argon atmosphere. To a round bottom flask containing **63** (7.4 mg, 5.19 μmol, 1.0 equiv.) were added CHCl<sub>3</sub> (0.26 mL) and then, the blue solution of CuCl<sub>2</sub>/*n*-BuNH<sub>2</sub> complex in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature in the argon atmosphere for 1 hour. The resulting solution was diluted with Et<sub>2</sub>O and quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> aq.. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone 5:1 v/v) to give **64** as a pale brown amorphous powder (3.5 mg, 47%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.58 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.2, 8.9 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 10.2, 8.9 Hz, 1H), 5.28–5.22 (m, 8H), 5.21–5.18 (m, 8H), 5.17 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.80 (dd, *J* = 12.2, 1.8 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J* = 10.1, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.45 (s, 6H), 3.42 (s, 6H).

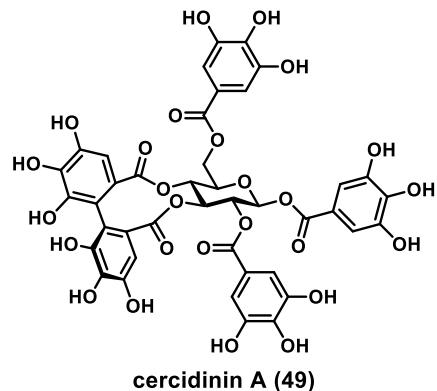
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 168.7, 168.3, 165.8, 165.3, 164.4, 151.9, 151.90, 151.8, 150.2, 150.1, 142.8, 142.6, 142.4, 135.8, 135.7, 131.02, 130.95, 126.1, 125.3, 124.6, 114.2, 114.1, 112.7, 112.6, 112.5, 106.9, 106.7, 99.7, 99.6, 99.09, 99.06, 99.0, 96.2, 96.00, 95.98, 94.0, 76.7, 73.0, 72.8, 71.2, 63.2, 57.8, 57.7, 57.2, 56.5.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)**: 3425, 2958, 1758, 1734, 1590, 1497, 1437, 1393, 1332, 1157, 1110, 1048, 925.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>, *m/z*)**: calculated for C<sub>63</sub>H<sub>74</sub>O<sub>37</sub>Na [(M + Na)<sup>+</sup>]: 1445.3801 Found: 1445.3808.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> –16.0 (*c* 1.2, acetone)

### Cercidinin A (49).



To a round bottom flask containing **64** (22.0 mg, 0.0155 mmol, 1.0 equiv.) were added CHCl<sub>3</sub> (0.16 mL), MeOH (0.16 mL) and Pd/C (11.0 mg, 50 wt%), and the atmosphere was replaced by H<sub>2</sub> (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 hours and then filtered through a Celite pad and washed with acetone. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by HPLC (column, cosmosil 5C<sub>18</sub>-AR-II, 10ID×250 mm; eluent, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA 80:20:0.05; flow rate, 1.0 mL/min; detection, 254 nm) to give **49** as a purple amorphous powder (9.1 mg, 63%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub> / D<sub>2</sub>O, 9 : 1, v/v) δ (ppm): 7.16 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.1, 7.9 Hz, 2H), 5.61 (dd, *J* = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 4.72 (br d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 4.52 (br dd, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub> / D<sub>2</sub>O, 9 : 1, v/v) δ (ppm): 169.3, 168.9, 166.8, 166.3, 165.3, 146.1 (for two carbons), 146.0 (for two carbons), 145.9 (for two carbons), 145.22, 145.18, 144.5, 144.4, 140.0, 139.6, 139.2, 136.4 (for two carbons), 125.9, 125.8, 120.6, 119.8, 119.2, 114.7, 114.6, 110.1 (for two carbons), 110.0 (for two carbons), 109.9 (for two carbons), 107.4, 107.2, 93.5, 77.0, 72.6 (for two carbons), 70.5, 62.5.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)**: 3392, 1708, 1616, 1535, 1449, 1351, 1320, 1203, 1035.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>, *m/z*)**: calculated for C<sub>41</sub>H<sub>30</sub>O<sub>26</sub>Na [(M + Na)<sup>+</sup>]: 961.0918 Found: 961.0927.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -51.7 (*c* 0.9, acetone)

#### Comparison of <sup>1</sup>H NMR data of synthetic cercidinin A (49) with the literature data.

Synthetic 400 MHz acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> / D <sub>2</sub> O (9/1)	Reported-1 (isolated) <sup>8e</sup> 400 MHz acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> / D <sub>2</sub> O (9/1)	Reported-2 (synthetic) <sup>13b</sup> 500 MHz acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> / D <sub>2</sub> O (9/1)
7.16 (s, 2H)	7.16 (s, 2H)	7.15 (s, 2H)
7.13 (s, 2H)	7.13 (s, 2H)	7.11 (s, 4H)
7.11 (s, 2H)	7.11 (s, 2H)	
6.72 (s, 1H)	6.71 (s, 1H)	6.71 (s, 1H)
6.49 (s, 1H)	6.48 (s, 1H)	6.47 (s, 1H)
6.29 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)	6.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)	6.28 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H)
5.65 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.9 Hz, 1H)	5.65 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.9 Hz, 1H)	5.63 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.8 Hz, 1H)
5.61 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.8 Hz, 1H)	5.61 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.6 Hz, 1H)	5.58 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.1 Hz, 1H)
5.39 (dd, <i>J</i> = 9.9, 7.9 Hz, 1H)	5.40 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.9 Hz, 1H)	5.36 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.8 Hz, 1H)
4.72 (br d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H)	4.72 (br d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H)	4.69 (br d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H)
4.56 (dd, <i>J</i> = 10.5, 3.4 Hz, 1H)	4.56 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.1 Hz, 1H)	4.54 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.2 Hz, 1H)
4.52 (br dd, <i>J</i> = 9.9, 3.4 Hz, 1H)	4.53 (br dd, <i>J</i> = 10.1, 4.1 Hz, 1H)	4.51 (br dd, <i>J</i> = 10.1, 4.2 Hz, 1H)

#### Comparison of <sup>13</sup>C NMR data of synthetic cercidinin A (49) with the literature data.

Synthetic 150 MHz acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> / D <sub>2</sub> O (9/1)	Reported-1 (isolated) <sup>8e</sup> 100 MHz acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> / D <sub>2</sub> O (9/1)	Reported-2 (synthetic) <sup>13b</sup> 125 MHz acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> / D <sub>2</sub> O (9/1)
169.3	169.4	169.1
168.9	169.0	168.7
166.8	166.9	166.5
166.3	166.3	165.9

165.3	165.3	165.0
146.1 (2C)	146.0 (2C)	146.1 (2C)
146.0 (2C)	146.0 (2C)	146.0 (2C)
145.9 (2C)	145.9 (2C)	145.9 (2C)
145.2	145.2	145.2
145.2	145.1	145.1
144.5	144.5	144.4
144.4	144.4	144.3
140.0	140.0	139.8
139.6	139.6	139.5
139.2	139.2	139.0
136.4 (2C)	136.5	136.4
	136.4	136.4
125.9	125.8	126.1
125.8	125.7	126.0
120.6	120.6	120.9
119.8	119.7	120.2
119.2	119.1	119.5
114.7	114.7	114.6
114.6	114.6	114.5
110.1 (2C)	110.1 (2C)	110.2 (2C)
110.0 (2C)	110.0 (2C)	110.0 (2C)
109.9 (2C)	109.9 (2C)	109.9 (2C)
107.4	107.3	107.5
107.2	107.2	107.3
93.5	93.5	93.5
77.0	77.0	77.0
72.6 (2C)	72.6	72.7
	72.6	72.6
70.5	70.5	70.5
62.5	62.5	62.5

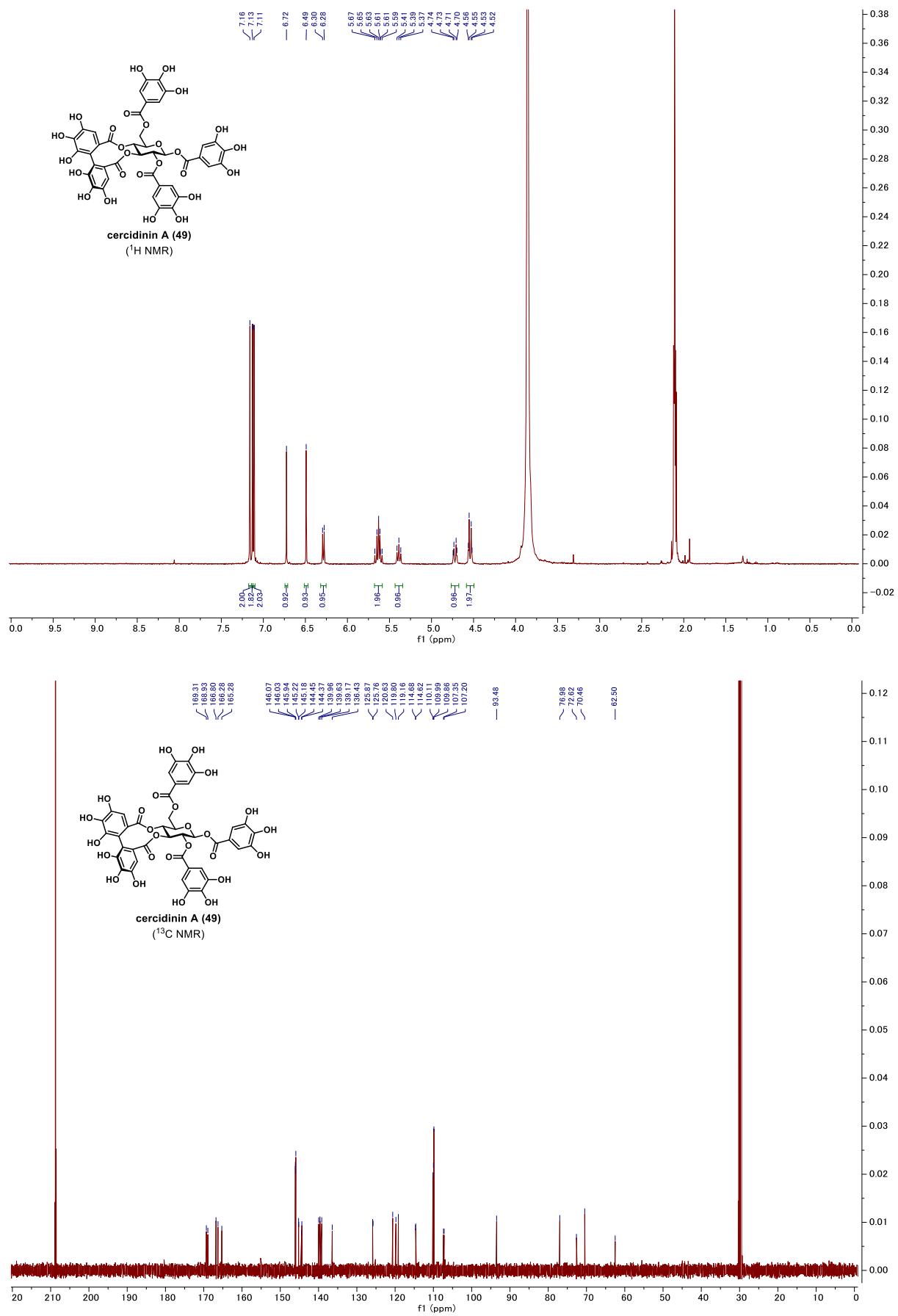
**General procedure A for removal of MOM group on **65** (Table 3-2: entries 1~3).**

To a round bottom flask containing **65<sup>53</sup>** (20.0 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv.) were added CHCl<sub>3</sub> (1.0 mL), MeOH (1.0 mL) and Pd source (50 wt%), and the atmosphere was replaced by H<sub>2</sub> (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 13 hours and then filtered and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude <sup>1</sup>H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

**General procedure B for removal of MOM group on **65** (Table 3-2: entry 4).**

To a round bottom flask containing **65<sup>53</sup>** (20.0 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv.) were added CHCl<sub>3</sub> (1.0 mL), MeOH (1.0 mL) and Pd/C (10.0 mg, 50 wt%). The reaction mixture was stirred at room temperature for 13 hours and then filtered and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude <sup>1</sup>H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

## 合成した天然物の NMR チャート



## 引用文献一覧

1. (a) Haslam, E.; Cai, Y. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 41–66. (b) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Malik, G.; Natangelo, A.; Quideau, S. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 853–874.
2. Quideau, S.; Deffieux, D.; Douat-Casassus, C.; Pouységu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 586–621.
3. (a) Gupta, R. K.; Al-Shafi, S. M. K.; Layden, K.; Haslam, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1982**, 2525–2534.  
(b) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. *Phytochem.* **1993**, *32*, 507–521.
4. Padilla, L.; Morbach, S.; Krämer, R.; Agosin, E. *Appl. Environ. Microbiol.* **2004**, *70*, 3845–3854.
5. (a) Haddock, E. A.; Gupta, R. K.; Haslam, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1982**, 2535–2545. (b) Quideau, S.; Feldman, K. S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475–503. (c) Niemetz, R.; Gross, G. G. *Phytochem.* **2005**, *66*, 2001–2011.
6. (a) Niemetz, R.; Gross, G. G. *Phytochem.* **2003**, *62*, 301–306. (b) Niemetz, R.; Schilling, G.; Gross, G. G. *Phytochem.* **2003**, *64*, 109–114.
7. (a) Feldman, K. S.; Ensel, S. M.; Minard, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1742–1745. (b) Feldman, K. S.; Sambandam, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8171–8178. (c) Feldman, K. S.; Smith, R. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2606–2612. (d) Feldman, K. S.; Sahasrabudhe, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 209–216. (e) Feldman, K. S.; Lawlor, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7396–7397. (f) Feldman, K. S.; Lawlor, M. D.; Sahasrabudhe, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8011–8019.
8. (a) Yamada, H.; Nagao, K.; Dokei, K.; Kasai, Y.; Michihata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7566–7567. (b) Kasai, Y.; Michihata, N.; Nishimura, H.; Hirokane, T.; Yamada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8026–8029.  
(c) Yamaguchi, S.; Hirokane, T.; Yoshida, T.; Tanaka, T.; Hatano, T.; Ito, H.; Nonaka, G.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5410–5417. (d) Michihata, N.; Kaneko, Y.; Kasai, Y.; Tanigawa, K.; Hirokane, T.; Higasa, S.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4319–4328. (e) Yamada, H.; Ohara, K.; Ogura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7872–7875. (f) Hirokane, T.; Ikeuchi, K.; Yamada, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7352–7359.
9. (a) Takeuchi, H.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Fujimori, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6177–6180. (b) Takeuchi, H. Doctoral thesis, **2015**, Kyoto University. (c) Takeuchi, H.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 25–32.
10. Hatano, T.; Hattori, S.; Okuda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4092–4097.
11. Fukuchi, K.; Sakagami, H.; Okuda, T.; Hatano, T.; Tanuma, S.; Kitajima, K.; Inoue, Y.; Inoue, S.; Ichikawa, S.; Nonoyama, M.; Konno, K. *Antiviral Res.* **1989**, *11*, 285–298.
12. (a) Aoki, K.; Nishimura, K.; Abe, H.; Maruta, H.; Sakagami, H.; Hatano, T.; Okuda, T.; Yoshida, T.; Tsai, Y.; Uchiumi, F.; Tanuma, S. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1993**, *1158*, 251–256. (b) Maruta, H.; Okita, N.; Takasawa, R.; Uchiumi, F.; Hatano, T.; Tanuma, S. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 447–450.
13. (a) Nonaka, G.; Ishimatsu, M.; Ageta, M.; Nishioka, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 50–53. (b) Tanaka, T.; Nonaka, G.; Ishimatsu, M.; Nishioka, I.; Kouno, I. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 486–487.
14. Tanaka, T.; Nonaka, G.; Nishioka, I. *Phytochem.* **1985**, *24*, 2075–2078.
15. Lin, J.; Nonaka, G.; Nishioka, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1218–1223.
16. Miyamoto, K.; Kishi, N.; Koshiura, R.; Yoshida, T.; Hatano, T.; Okuda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 814–822.

17. (a) Levene, P. A.; Raymond, A. L. *J. Biol. Chem.* **1931**, *90*, 247–250. (b) Redemann, C. E.; Niemann, C. *Org. Synth.* **1942**, *22*, 1. (c) Zehavi, U.; Amit, B.; Patchornik, A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2281–2285.
18. (a) Gryniewicz, G. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 1571–1579. (b) Kobayashi, A.; Shoda, S.; Takahashi, S. *PCT Int. Appl.*, WO2006038440 A1, **2006**. (c) Besset, C.; Chambert, S.; Fenet, B.; Queneau, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7043–7047. (d) Reineri, F.; Santelia, D.; Viale, A.; Cerutti, E.; Poggi, L.; Tichy, T.; Premkumar, S. S. D.; Gobetto, R.; Aime, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7186–7193.
19. Kawabata, T.; Muramatsu, W.; Nishio, T.; Shibata, T.; Schedel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890–12895.
20. (a) Ueda, Y.; Muramatsu, W.; Mishiro, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8802–8805. (b) Ueda, Y.; Mishiro, K.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7850–7857. (c) Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11966–11970. (d) Yanagi, M.; Imayoshi, A.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3099–3102.
21. Asakura, N.; Fujimoto, S.; Michihata, N.; Nishii, K.; Imagawa, H.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9711–9719.
29. Khanbabae, K.; Lötzerich, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8723–8728.
30. Bractin was isolated as another 3,4-HHDP-bridged ellagitannin: Ju, P.; Wang, Y. F.; Wang, Q.; Luo, S. D. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 291–292.
31. (a) Kartha, K. P. R.; Jennings, H. J. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 777–781. (b) Motawia, M. S.; Olsen, C. E.; Enevoldsen, K.; Marcusen, J.; Møller, B. L. *Carbohydr. Res.* **1995**, *277*, 109–123. (c) Yamada, H.; Tanigakiuchi, K.; Nagao, K.; Okajima, K.; Mukae, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5615–5618.
32. Connors, K. A.; Pandit, N. K. *Anal. Chem.* **1978**, *50*, 1542–1545.
33. Birman, V. B.; Li, X.; Han, Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 37–40.
34. Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Long, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556–4557.
35. Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–583.
36. (a) Yoshimoto, K.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4324–4334. (b) Roslund, M. U.; Aitio, O.; Wärnå, J.; Maaheimo, H.; Murzin, D. Y.; Leino, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8769–8772. (c) Lassfolk, R.; Rahkila, J.; Johansson, M. P.; Ekholm, F. S.; Wärnå, J.; Leino, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1646–1654.
37. Shibayama, H.; Ueda, Y.; Kawabata, T. *Chem. Lett.* **2020**, *49*, 182–185.
38. Kaisalo, L. H.; Hase, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7699–7701.
39. Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7407–7410.
40. Tanimura, S.; Kadomoto, R.; Tanaka, T.; Zhang, Y. J.; Kouno, I.; Kohno, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *330*, 1306–1313.
41. Lee, S. H.; Jun, M.; ChoP, J. Y.; Yang, E. J.; Hur, J. M.; Bae, K.; Seong, Y. H.; Huh, T. L.; Song, K. S. *Arch. Pharm. Res.* **2007**, *30*, 827–833.
42. Dowd, M.; French, A. D.; Reilly, P. J. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 1–19.
43. Ikeda, Y.; Nagao, K.; Tanigakiuchi, K.; Tokumaru, G.; Tsuchiya, H.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 487–489.
44. Su, X.; Thomas, G. L.; Galloway, W. R. J. D.; Surry, D. S.; Spandl, R. J.; Spring, D. R. *Synthesis*, **2009**, *22*,

3880–3896.

45. Ashibe, S.; Ikeuchi, K.; Kume, Y.; Wakamori, S.; Ueno, Y.; Iwashita, T.; Yamada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15402–15406.

## 謝辞

本研究において、終始懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました恩師 京都大学化学研究所教授 川端 猛夫先生に心より感謝致します。川端先生の展開される革新的な分子認識の化学に触れることで、自分も新たな位置選択的分子変換法を見出したいと思うようになり、失敗しながらも自ら考え、日々研究に打ち込んでいました。自分が納得できる結果を出すには至りませんでしたが、川端先生と歩んだ五年間は私にとってかけがえのない経験となりました。

天然物合成を行うにあたり、様々な御助言を頂きました京都薬科大学教授 古田 巧先生に深く感謝致します。天然物に関する深い知識をお持ちの古田先生といつでもディスカッションできる機会があったからこそ、本全合成を達成できたのだと思います。

本研究の遂行にあたり、度重なる御指導を頂きました京都大学化学研究所助教 上田 善弘先生に厚く御礼申し上げます。研究に行き詰った際にいつも相談に応じてくださり、私の考えを尊重しながら様々なアドバイスを頂けたことで、めげることなく研究に邁進することができました。

本研究に関して様々な御助言を頂きました京都大学化学研究所助教 森崎 一宏先生に深く御礼申し上げます。森崎先生の鋭いアドバイスに何度も助けられ、その研究姿勢から多くを学ばせて頂きました。

川端研究室での研究生活で大変お世話になった金沢大学大学院医薬保健学総合研究科准教授 吉村智之先生に深く御礼申し上げます。

本研究を行う中で貴重な御助言、御指導を賜りました名城大学薬学部薬化学研究室助教 吉田 圭佑先生に深く御礼申し上げます。

本論文を査読して頂き、有益なご指摘を賜りました京都大学大学院薬学研究科教授 竹本 佳司先生、並びに京都大学大学院薬学研究科教授 高須 清誠先生に御礼申し上げます。

本研究にあたり、貴重な天然物のサンプル及びスペクトルを提供して頂いた岡山大学大学院医師薬学総合研究科教授 波多野 力先生、岡山大学大学院医師薬学総合研究科助教 下津 祐樹先生、長崎大学大学院医師薬学総合研究科教授 田中 隆先生に御礼申し上げます。

本研究に際して、質量分析測定を行って頂きました藤橋 明子氏に感謝致します。また、本研究において核磁気共鳴スペクトルを測定して頂いた大嶺 恒子氏に感謝致します。

本研究を行うにあたり、多大なる御助言を賜りました精密有機合成化学分野卒業生 竹内 裕紀博士、藤森 悠介修士に深く感謝致します。

関連する研究主題に取り組み、共同研究者として御協力を賜りました鍋田 知直氏に感謝致します。

学部生時代から共に切磋琢磨してきた権藤 匠洋氏に心より感謝致します。権藤氏の研究に関する発想力、独創性、努力には目を見張るものがあり、非常に刺激を受けました。

有意義な学生生活を共に送ることができた精密有機合成化学分野川端研究室の卒業生並びに在学生の皆様に心より感謝申し上げます。また、五年間事務方として研究生活を支えて下さいました精密有機合成化学分野秘書 橋本 香織氏に御礼申し上げます。

学士研究の際に、厳しく熱心に御指導頂きました早稲田大学先進理工学研究科教授 故・清水 功雄先生に深く御礼申し上げます。

最後に九年間に渡る学業生活を容認し、経済的、精神的に支えてくれた両親に心から感謝致します。