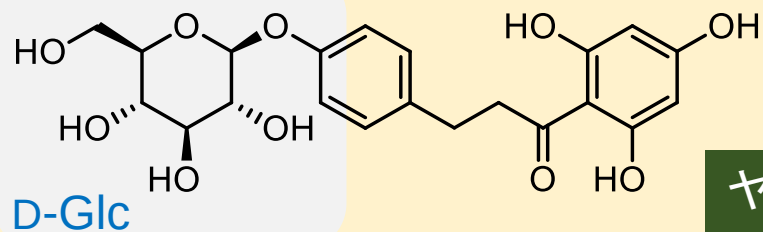


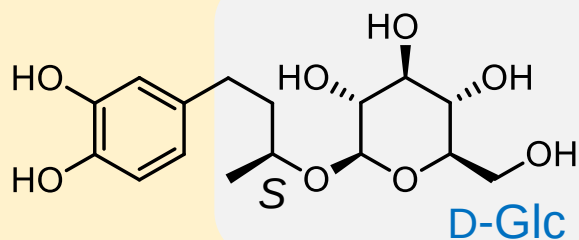
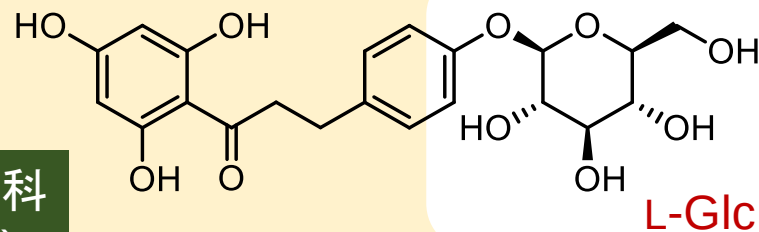
天然L-グルコシドの化学合成

宇都宮大学農学部応用生命化学科
(天然物有機化学分野) 二瓶賢一

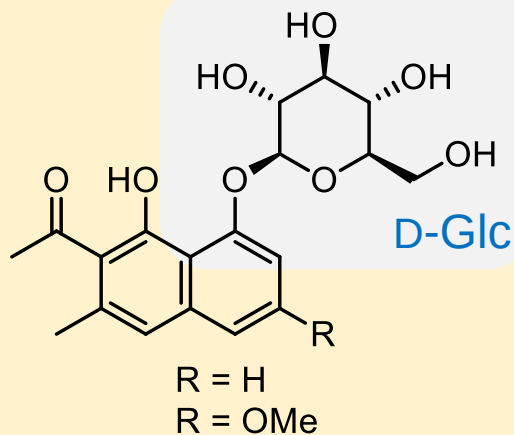
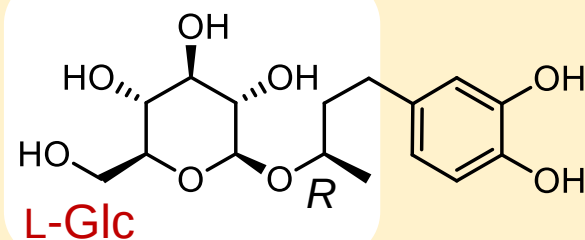
ハイライト



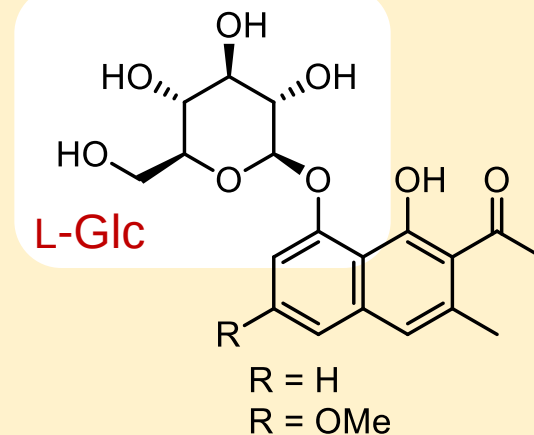
ヤナギ科
(海南)



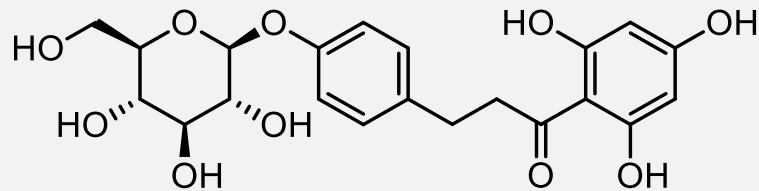
ハマザクロ科
(ホーチミン)



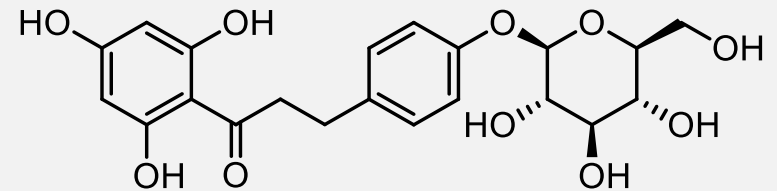
タデ科(西安)



フロレチン配糖体の化学合成

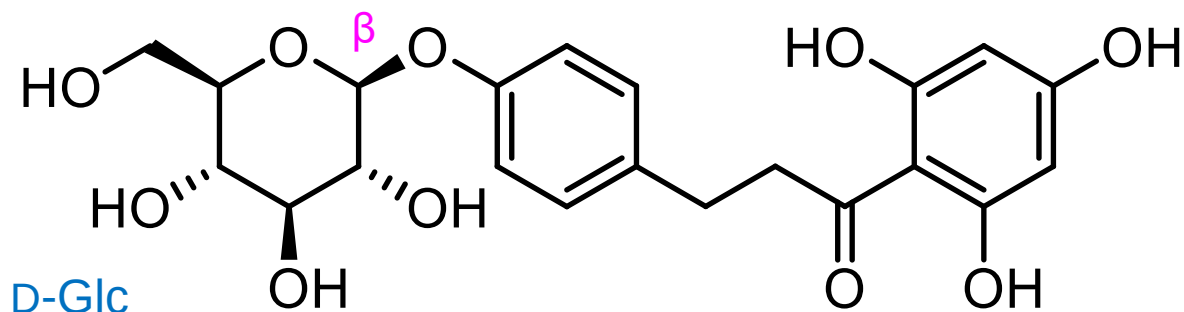


D-Glc



L-Glc

目的



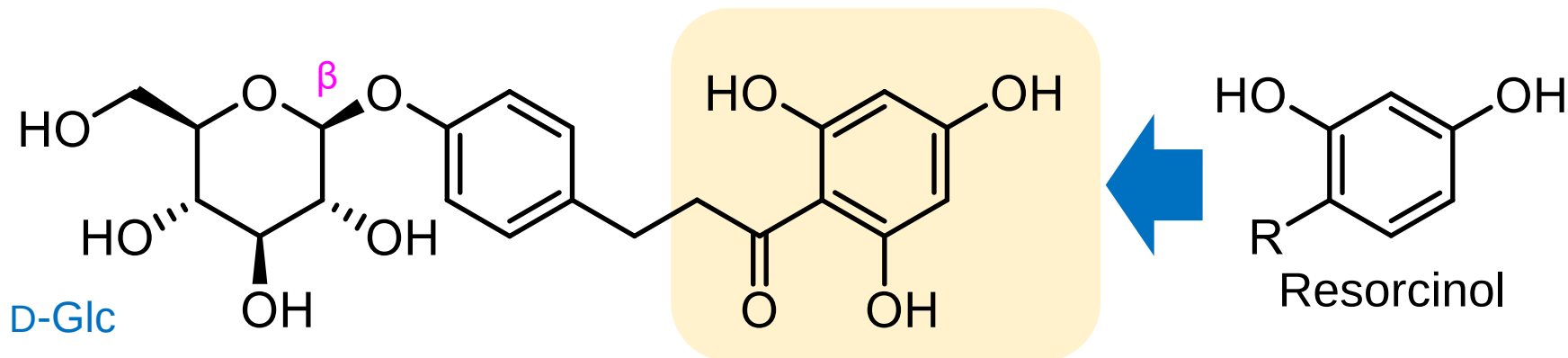
フロレチン-4-O- β -D-グルコピラノシド



2017年, ヤナギ科の*Homalium stenophyllum*の幹から
単離・構造決定された天然配糖体

H. stenophyllum
中国の海南島に自生

目的



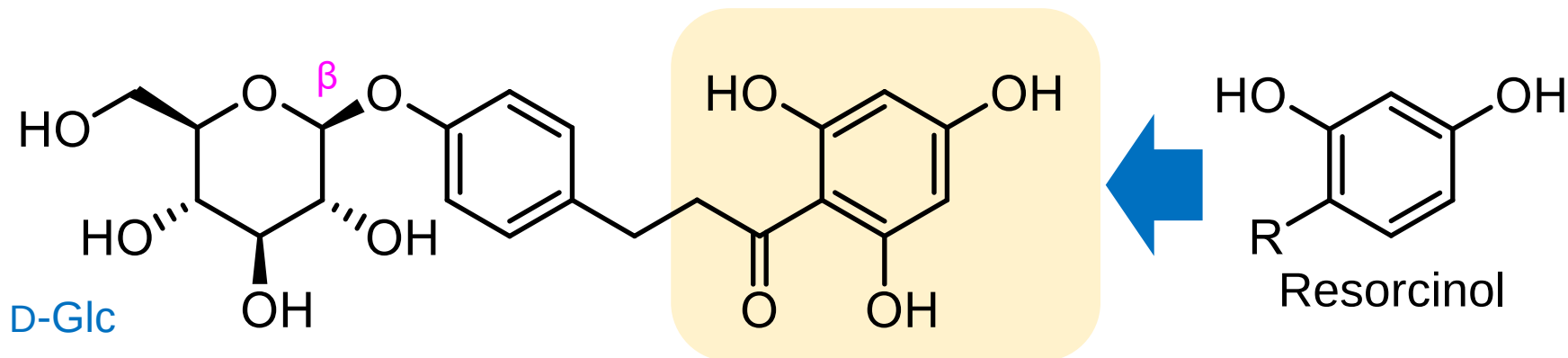
フロレチン-4-O- β -D-グルコピラノシド



H. stenophyllum
中国の海南島に自生

チロシナーゼ阻害剤によく見られるレゾルシノール骨格と、構造中のフロログルシノール骨格が類似している

目的



フロレチン-4-O- β -D-グルコピラノシド



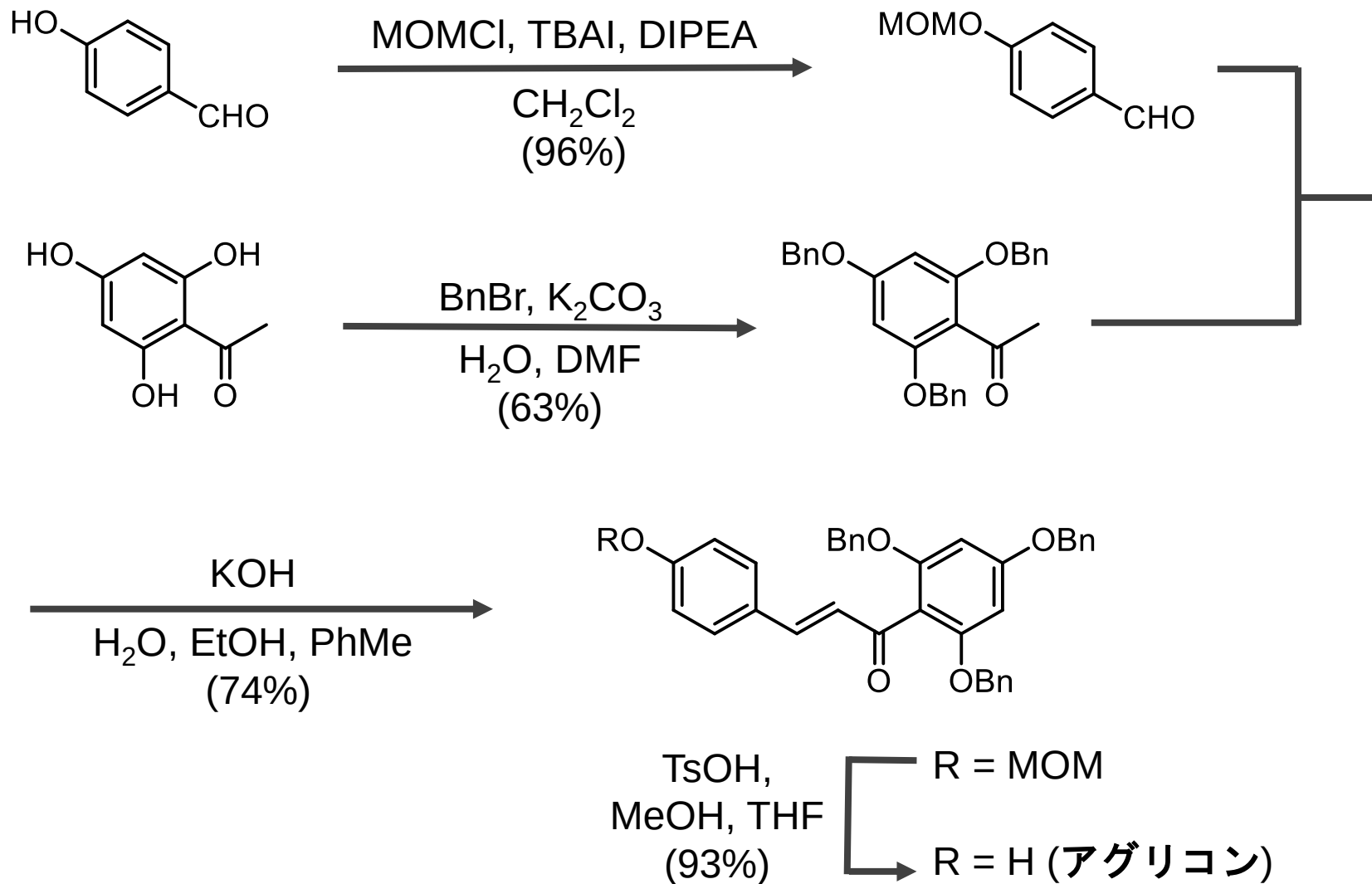
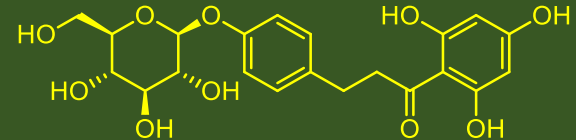
H. stenophyllum
中国の海南島に自生

チロシナーゼ阻害剤によく見られるレゾルシノール骨格と，構造中のフロログルシノール骨格が類似している

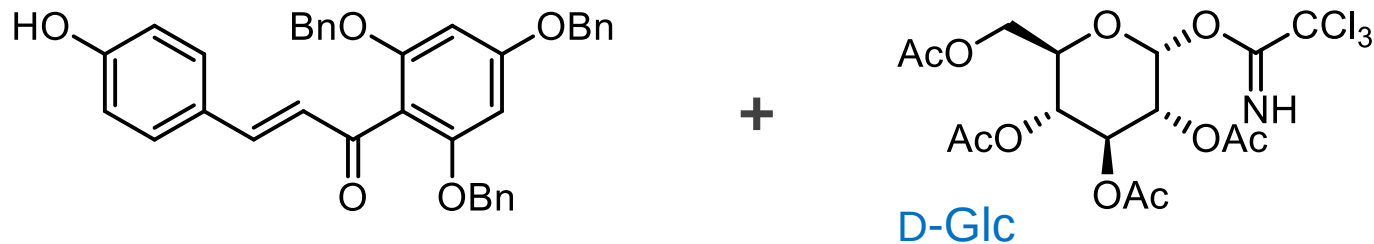
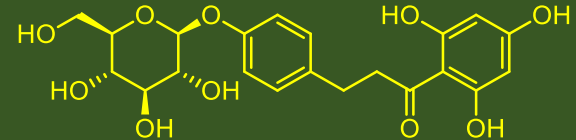


D-グルコシドを化学合成する

アグリコンの合成



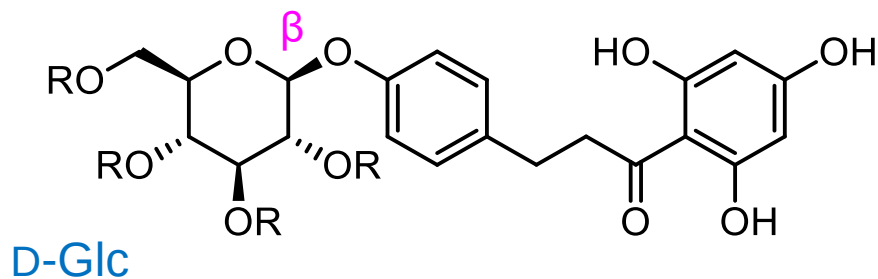
D-グルコシドの合成



Schmidt glycosylation

1) TMSOTf, CH_2Cl_2

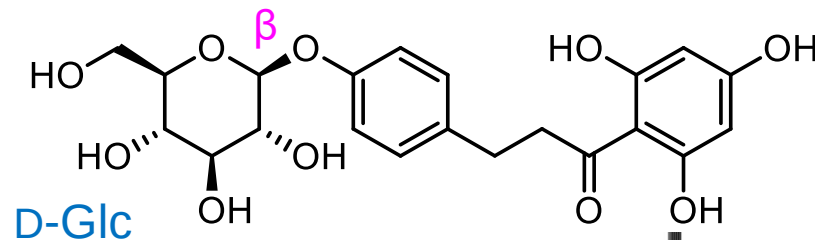
2) $\text{H}_2\text{-Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOAc
(46%, 2 steps)



NaOMe, MeOH
(72%)

┌ R = Ac
└ R = H (D-グルコシド)

D-グルコシドの ^{13}C NMR (DMSO- d_6)



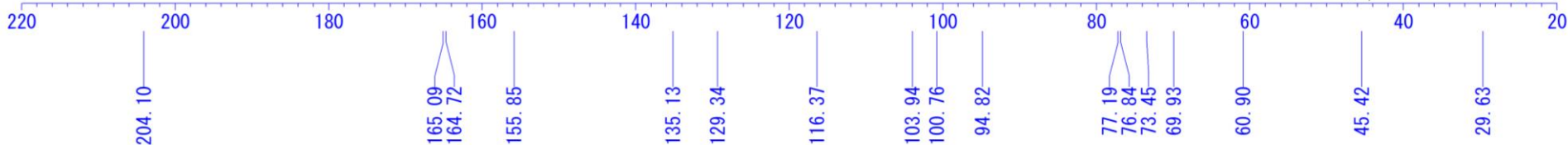
文献値 測定値

204.0 204.1

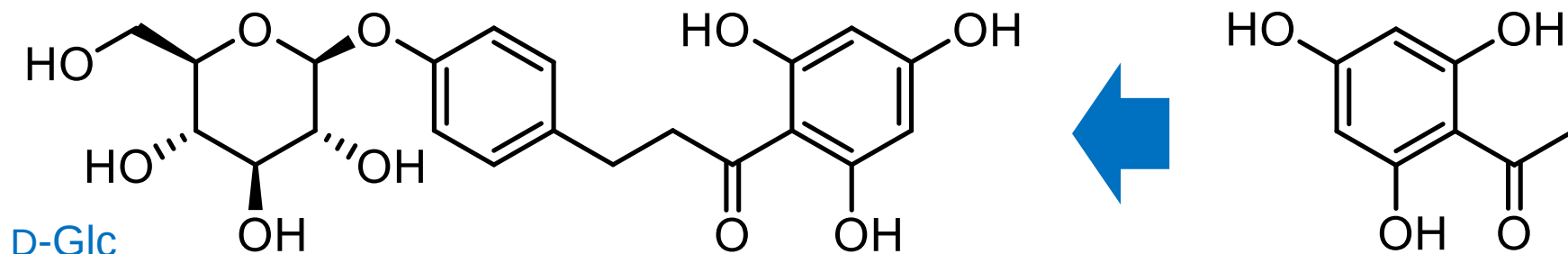
164.9 165.1
164.5 164.7
155.7 155.9
135.0 135.1

129.2 129.3
116.2 116.4
103.8 103.9
100.6 100.8
94.7 94.8

77.0 77.2
76.7 76.8
73.3 73.4
69.8 69.9
60.7 60.9
45.3 45.4
29.5 29.6



結果



フロレチン-4-O-β-D-グルコピラノシド

D-グルコシドを6段階， 総収率16%で化学合成した

結果



フロレチン-4-O-β-D-グルコピラノシド

D-グルコシドを6段階， 総収率16%で化学合成した



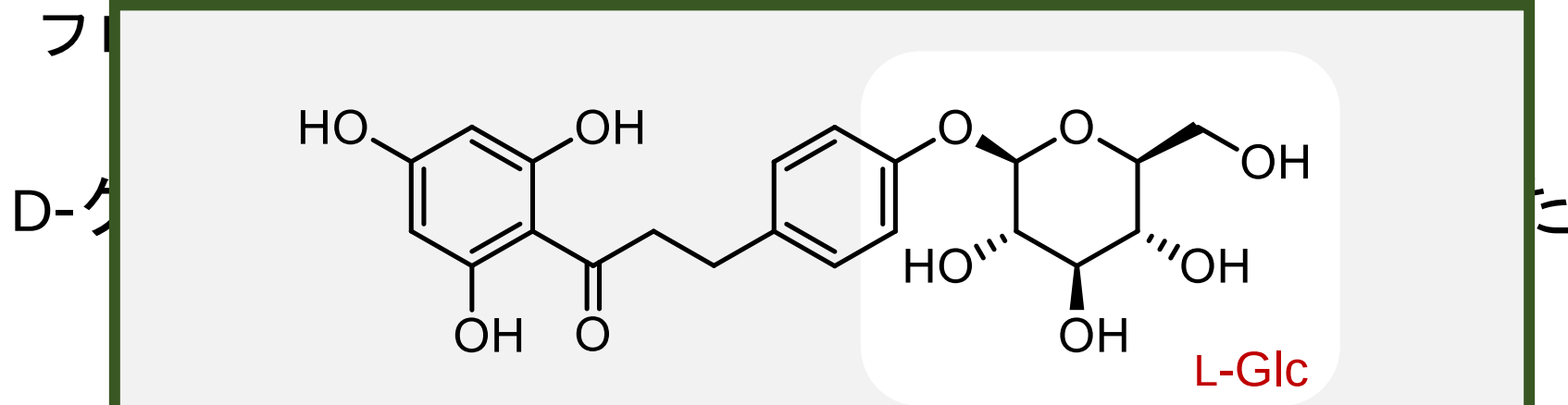
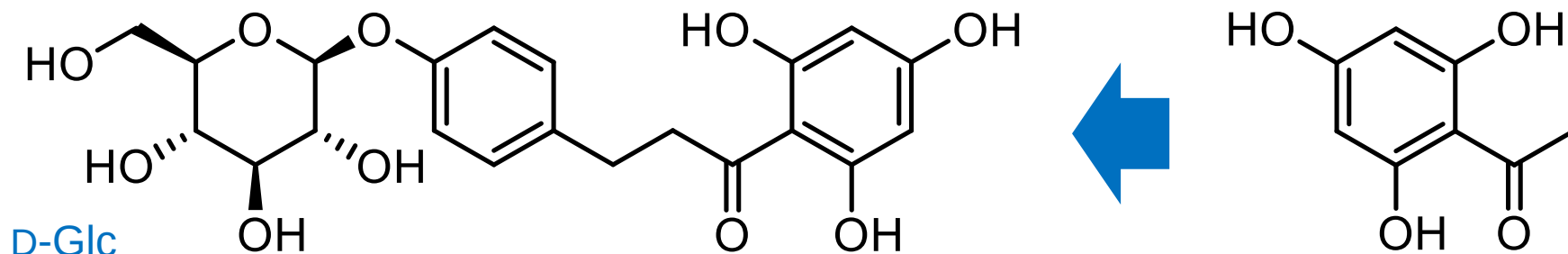
比旋光度

天然物	$[\alpha]_D^{24} +57.0$
D-グルコシド	$[\alpha]_D^{24} -36.7$

(共にc 0.12, MeOH)

合成した化合物の比旋光度の符号は，報告された天然物のデータとは**逆**

結果



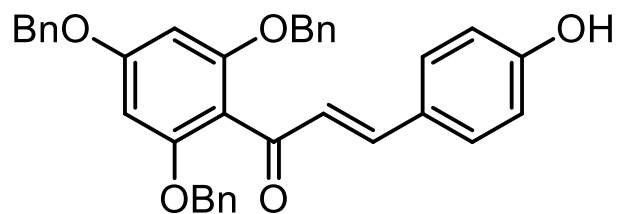
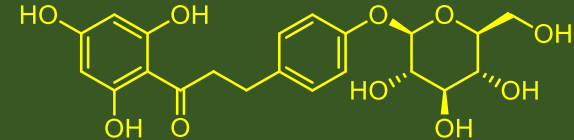
天然物の真の構造は、エナンチオマーの
L-グルコシドである可能性が高い
➡ 化学合成し、比旋光度を比較する

天然

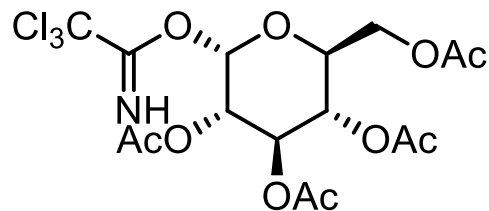
D-グ

定光
した
色

L-グルコシドの合成

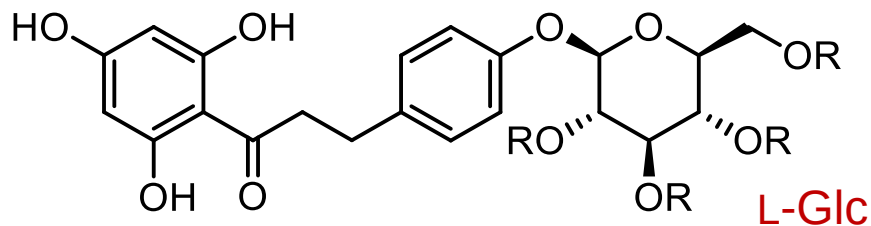


+



1) TMSOTf, CH₂Cl₂

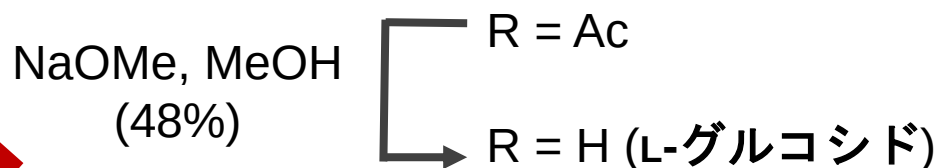
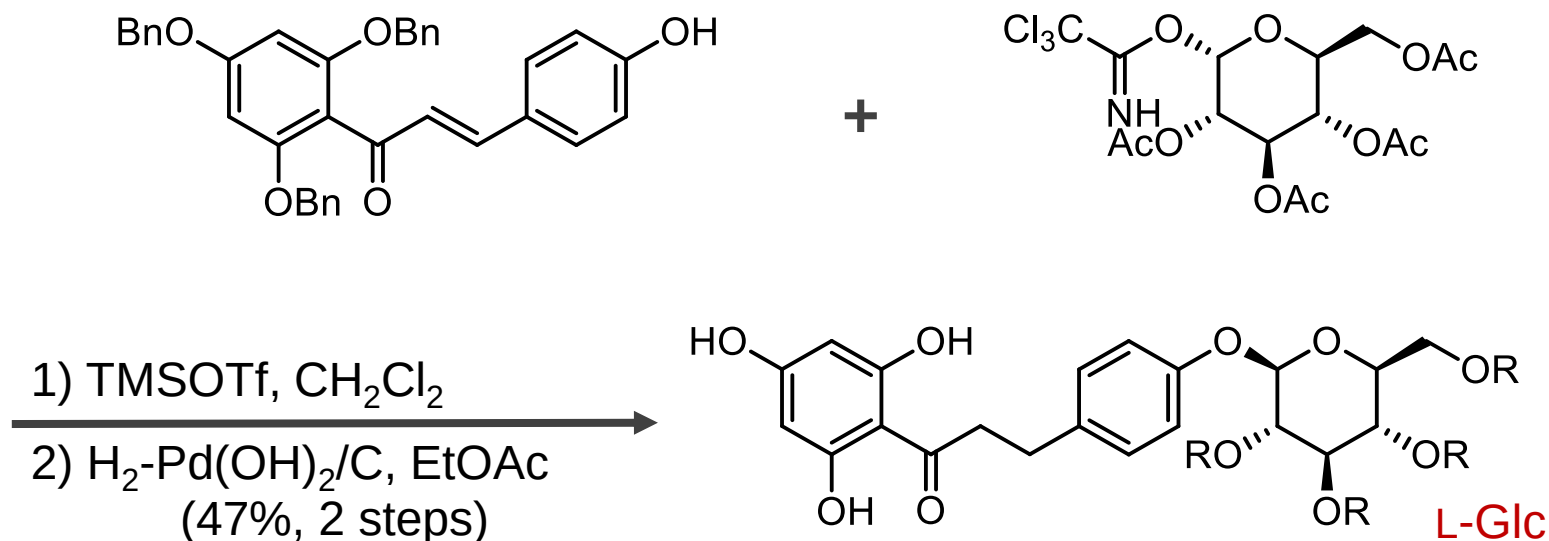
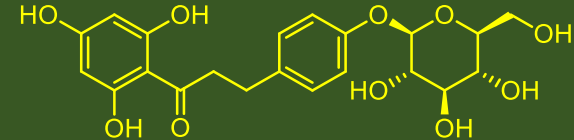
2) H₂-Pd(OH)₂/C, EtOAc
(47%, 2 steps)



NaOMe, MeOH
(48%)

R = Ac
R = H (L-グルコシド)

L-グルコシドの合成



比旋光度

天然物	$[\alpha]_D^{24} +57.0$
L-グルコシド	$[\alpha]_D^{24} +28.3$

(c 0.12, MeOH)

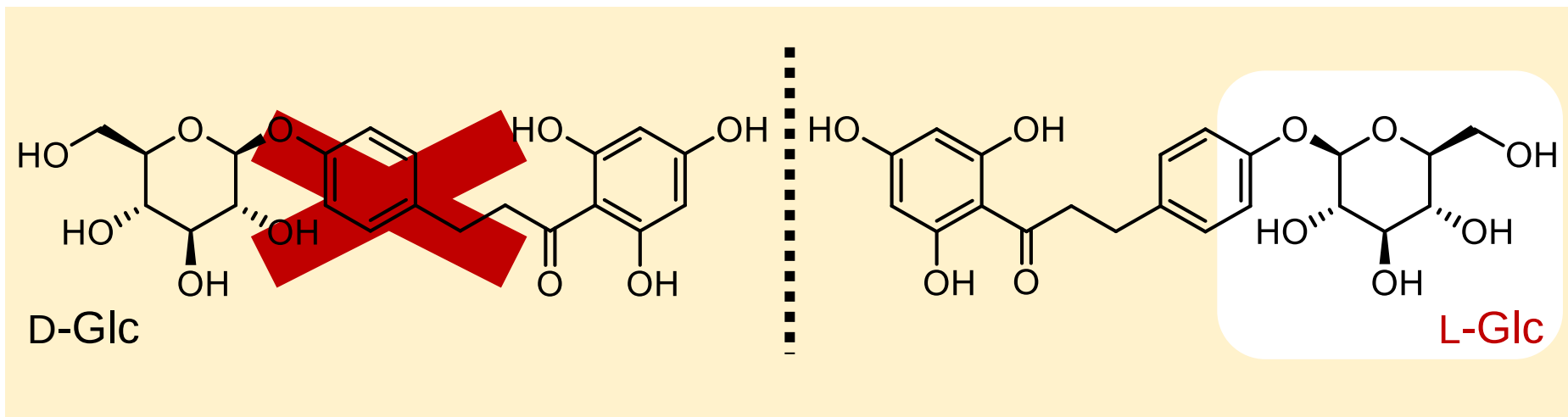
天然物とL-グルコシドの
比旋光度の符号は**一致**した

結論



- D-グルコシドを6段階， 総収率16%で全合成した
- L-グルコシドを6段階， 総収率10%で全合成した
- 天然物の真の構造は， **L-グルコシド**であると決定した

結論

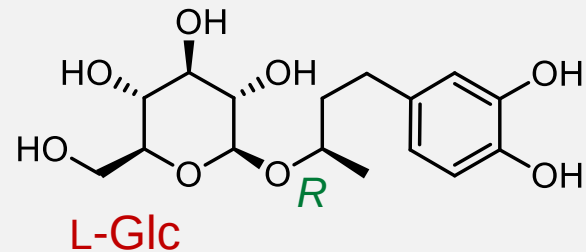
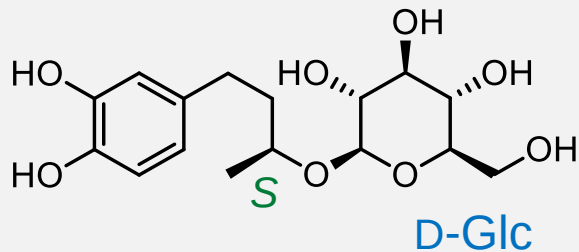


- D-グルコシドを6段階， 総収率16%で全合成した
- L-グルコシドを6段階， 総収率10%で全合成した
- 天然物の真の構造は， **L-グルコシド**であると決定した

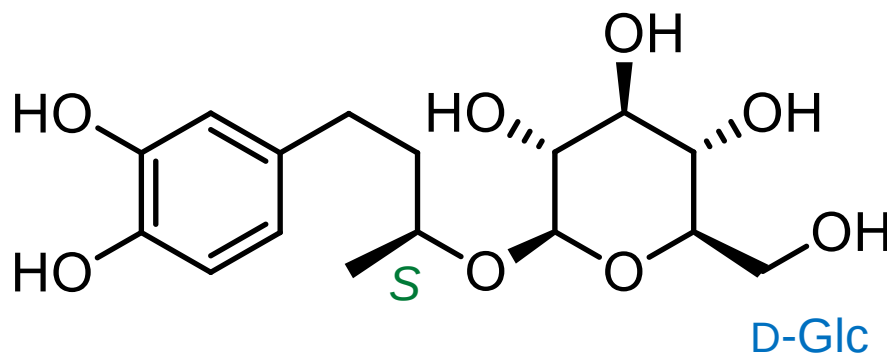


Shimakage, R.; Nihei, K. *Nat. Prod. Res.*
2022, 36, 1803 ([Published online: 2020](#)).

ソンネルフェノリックCの 化学合成と構造訂正



目的



ソンネルフェノリックC



S. ovata

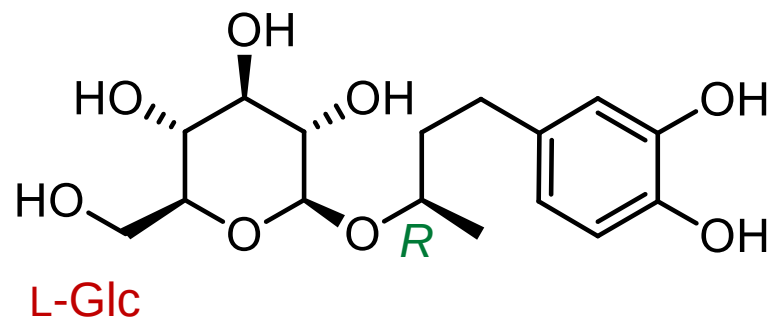
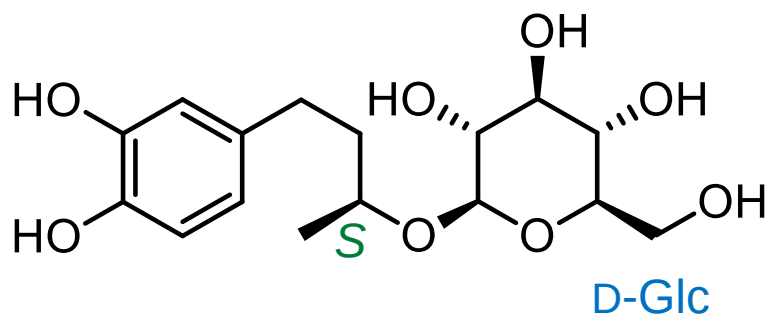
2015年, ハマザクロ科の*Sonneratia ovata*の葉から単離・構造決定

2017年に化学合成を行い, ムクロジ科の*Acer nikoense*の葉にも含まれていることを確認

Nguyen, T.H.T. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 19, 731.

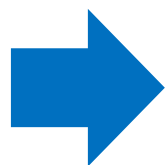
Iwadate, T.; Nihei, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1799.

目的



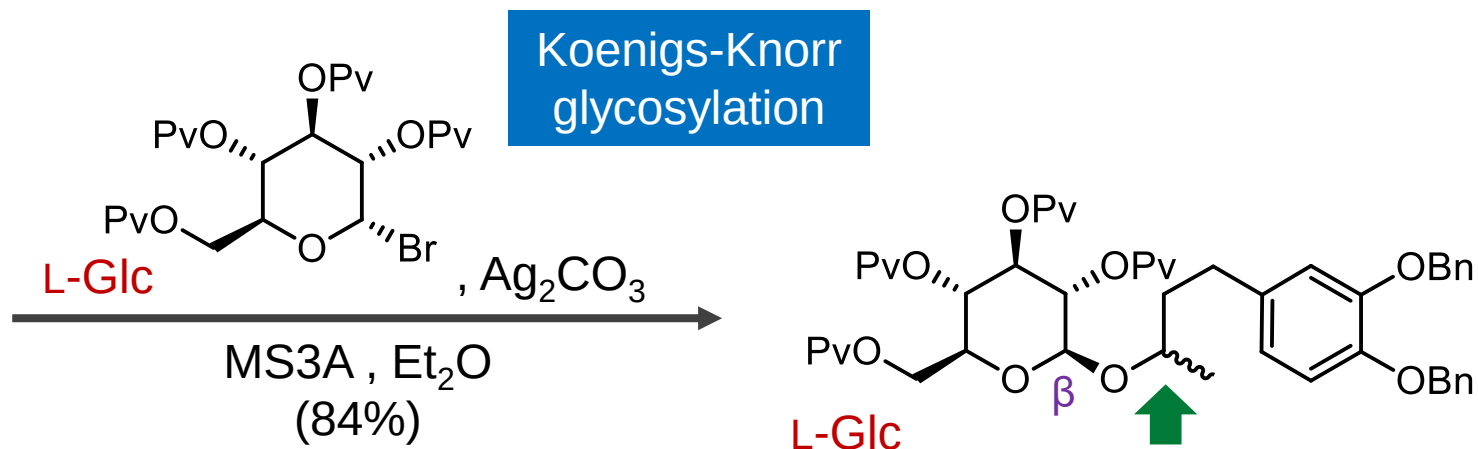
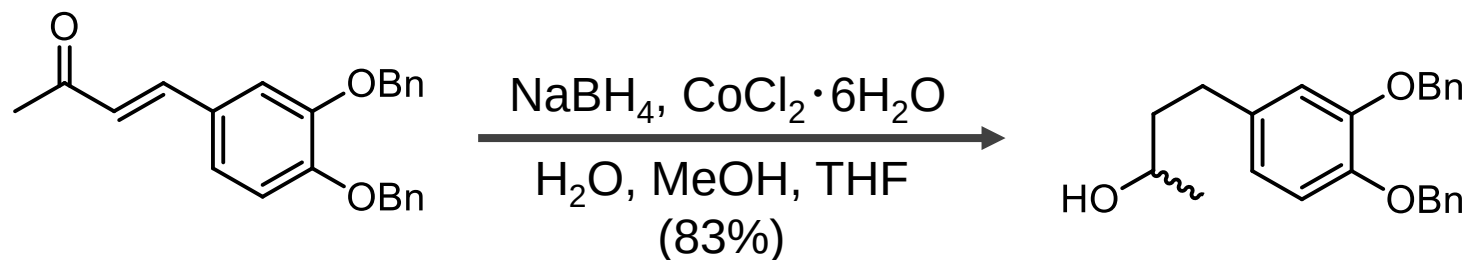
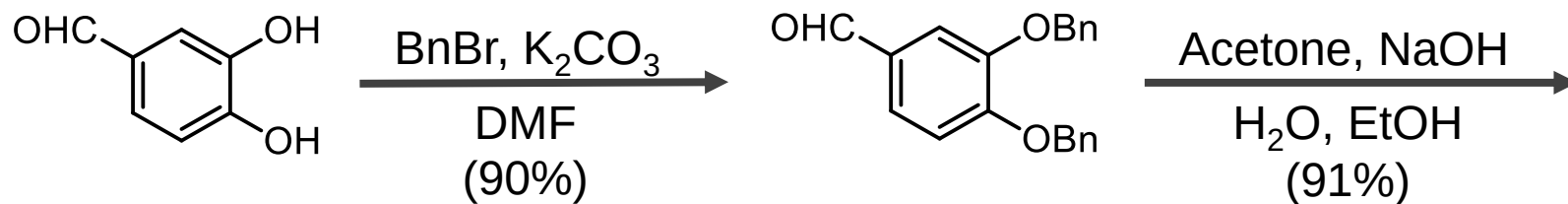
	比旋光 (MeOH)
天然物	$[\alpha]_D^{25} +33.4$ (c 1.8)
D-グルコシド	$[\alpha]_D^{25} -15.5$ (c 1.8)

天然物と、合成した**D-グルコシド**の比旋光度の符号が**一致しない**

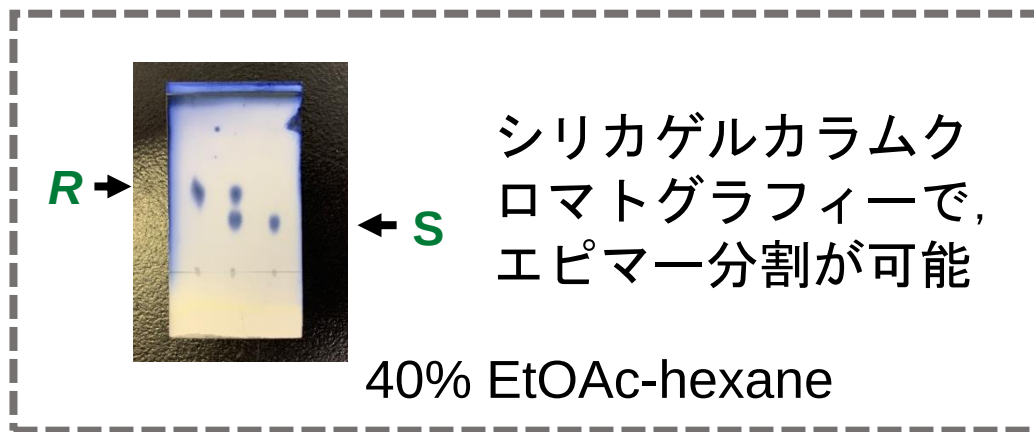
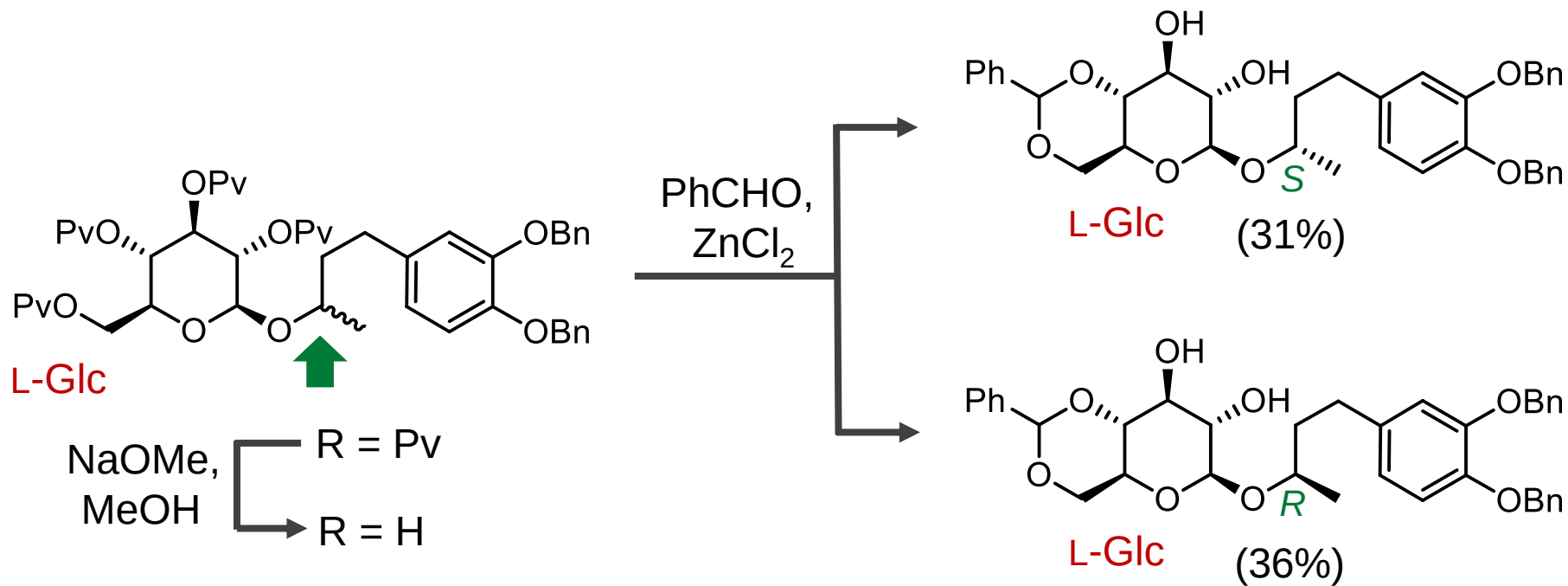


エナンチオマーである**L-グルコシド**を合成し、
比旋光度を比較する

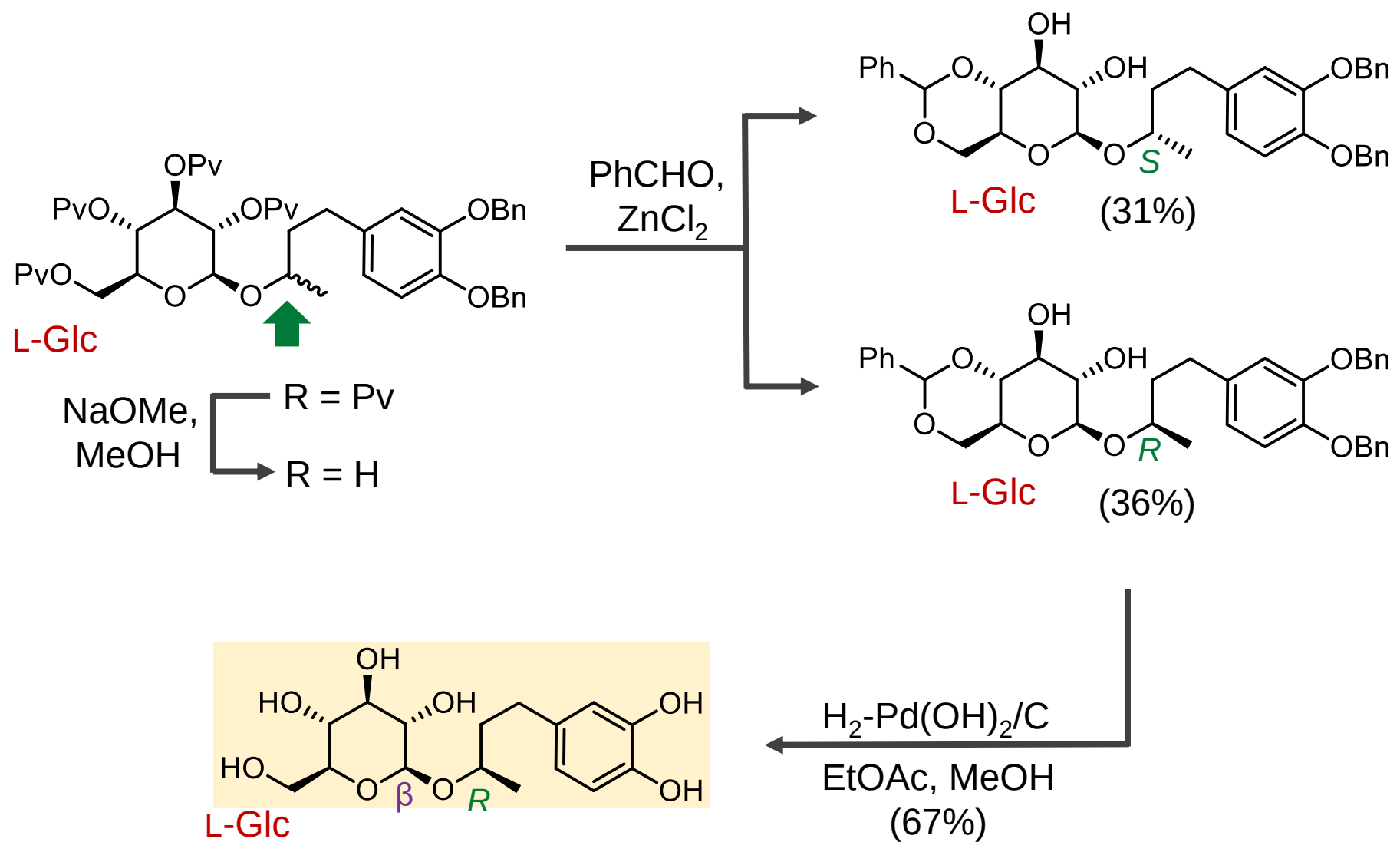
アグリコンの合成とL-グルコシル化



ベンジリデンアセタール化によるエピマー分割

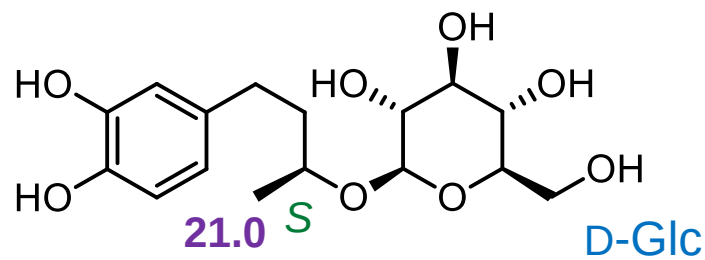


推定天然物の合成

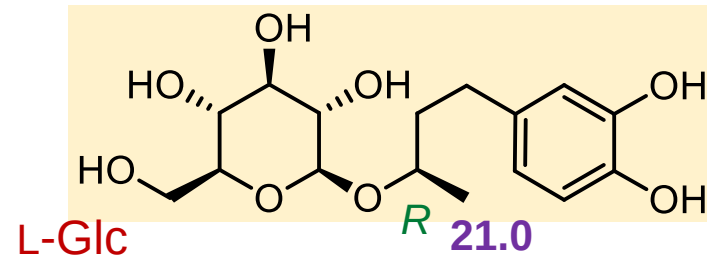
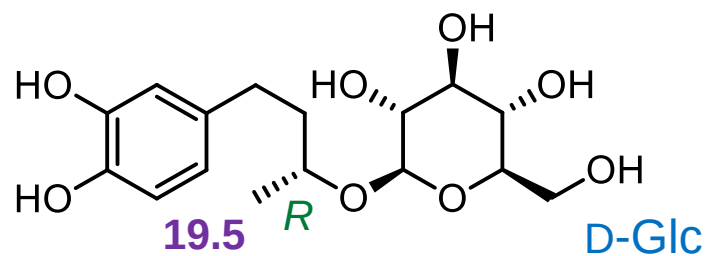


ソネルフェノリックC?

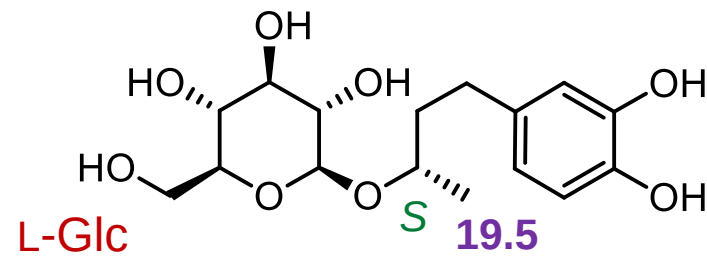
比旋光度とNMRデータの比較



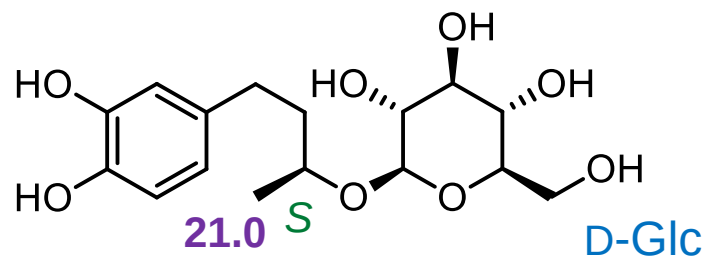
$[\alpha]_D^{25}$ -15.5 (c 1.8, MeOH)


$$[\alpha]_D^{25} +18.5 \text{ (c 1.8, MeOH)}$$


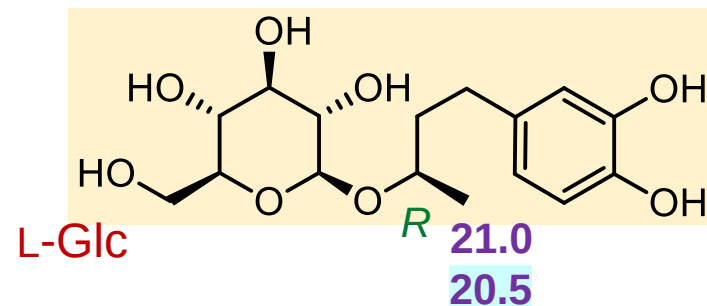
$[\alpha]_D^{25}$ -43.8 (c 1.8, MeOH)


$$[\alpha]_D^{25} +44.7 \text{ (c 1.8, MeOH)}$$

比旋光度とNMRデータの比較

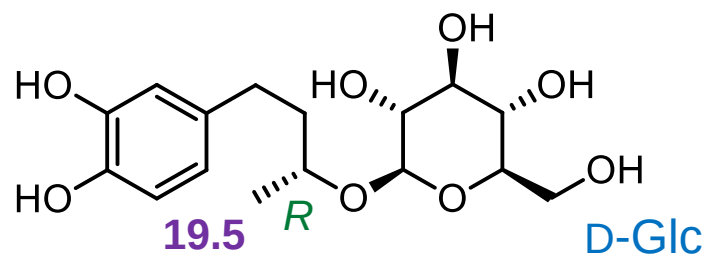


$[\alpha]_D^{25} -15.5$ (c 1.8, MeOH)

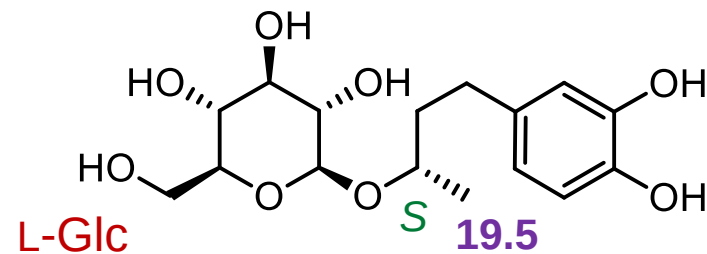


$[\alpha]_D^{25} +18.5$ (c 1.8, MeOH)

$[\alpha]_D^{25} +33.4$ (c 1.8, MeOH)

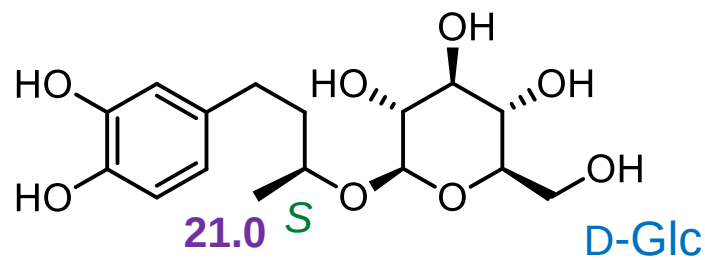


$[\alpha]_D^{25} -43.8$ (c 1.8, MeOH)

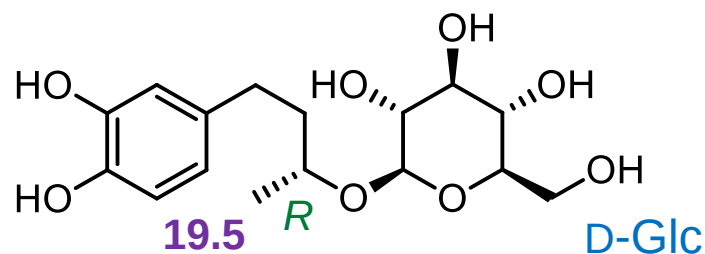


$[\alpha]_D^{25} +44.7$ (c 1.8, MeOH)

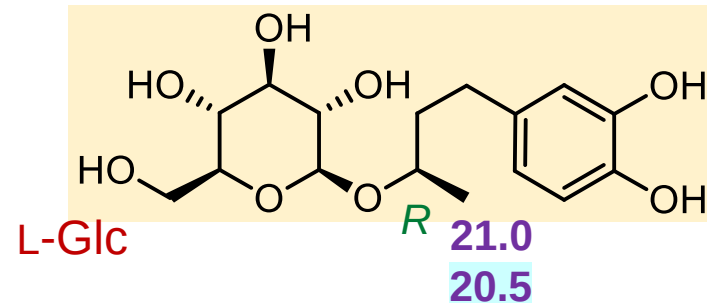
比旋光度とNMRデータの比較



$[\alpha]_D^{25} -15.5$ (c 1.8, MeOH)

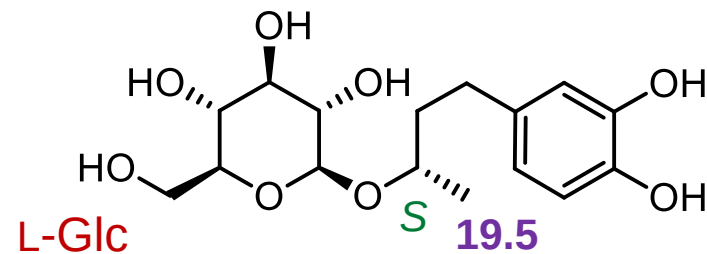


$[\alpha]_D^{25} -43.8$ (c 1.8, MeOH)



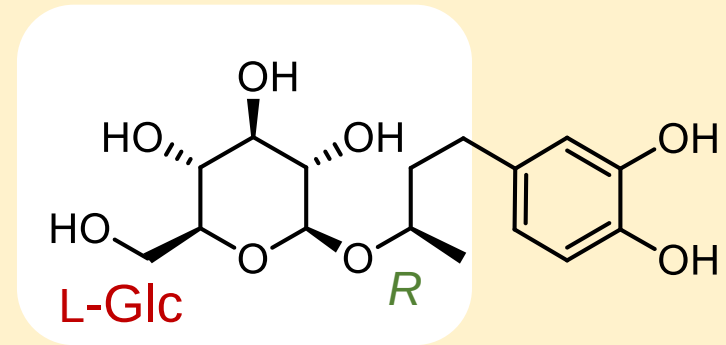
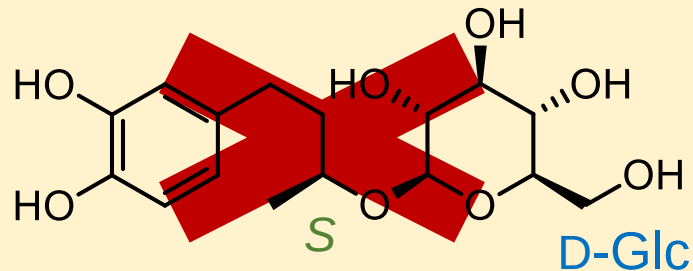
$[\alpha]_D^{25} +18.5$ (c 1.8, MeOH)

$[\alpha]_D^{25} +33.4$ (c 1.8, MeOH)



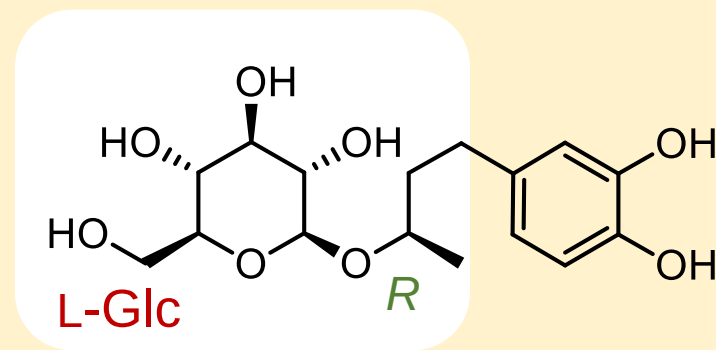
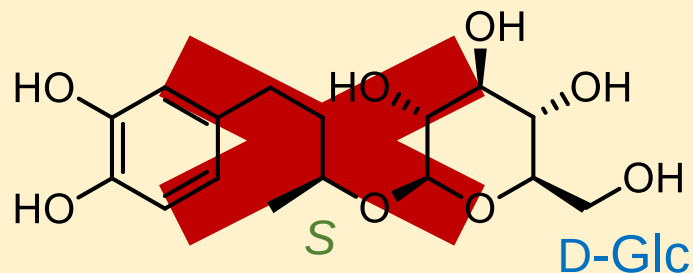
$[\alpha]_D^{25} +44.7$ (c 1.8, MeOH)

結論



○L-グルコシドの合成を7段階， 総収率10%で達成した
○L-グルコシドのNMRデータは天然物のものと一致し，
比旋光度の符号も同じであった

➡ ソンネルフェノリックCも， **L-グルコシド**である

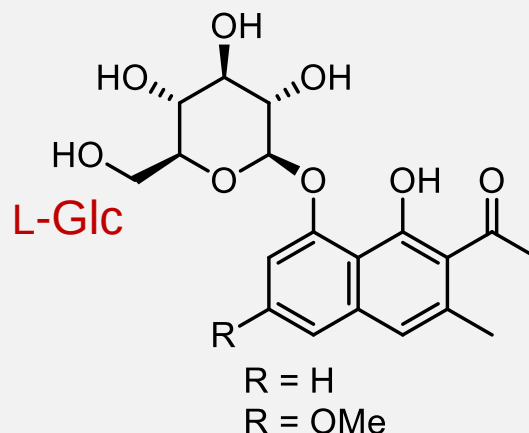
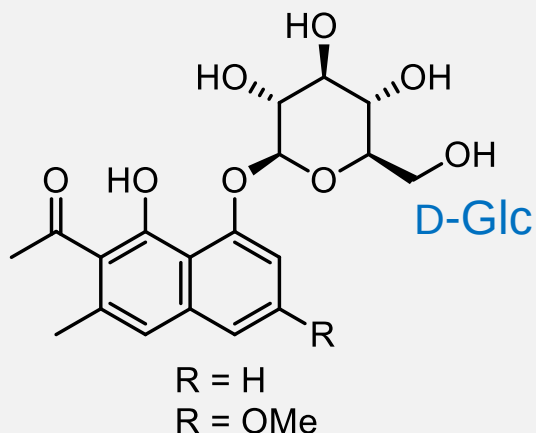


○L-グルコシドの合成を7段階， 総収率10%で達成した
○L-グルコシドのNMRデータは天然物のものと一致し，
比旋光度の符号も同じであった

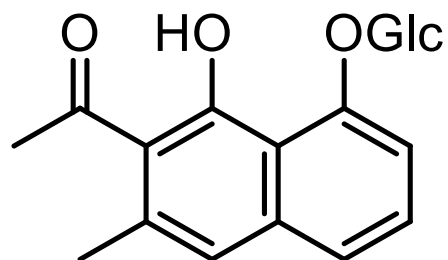
➡ ソンネルフェノリックCも， **L-グルコシド**である

2例目の天然L-グルコシドの存在を報告

ネポジングルコシドと トラクリソングルコシドの 化学合成



目的



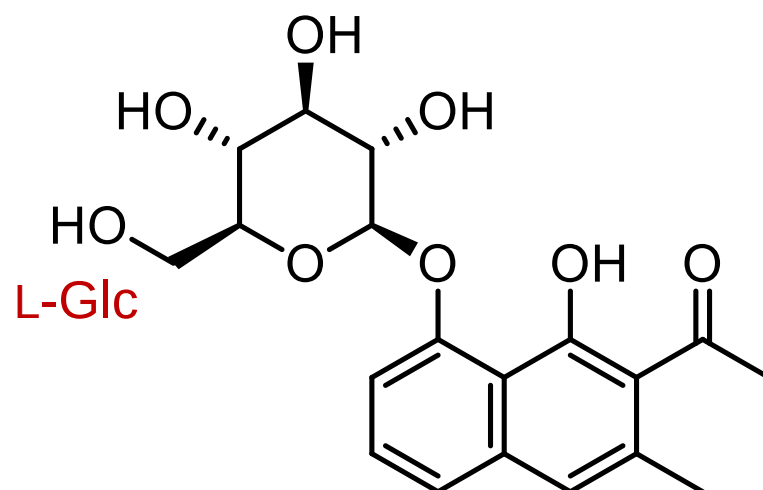
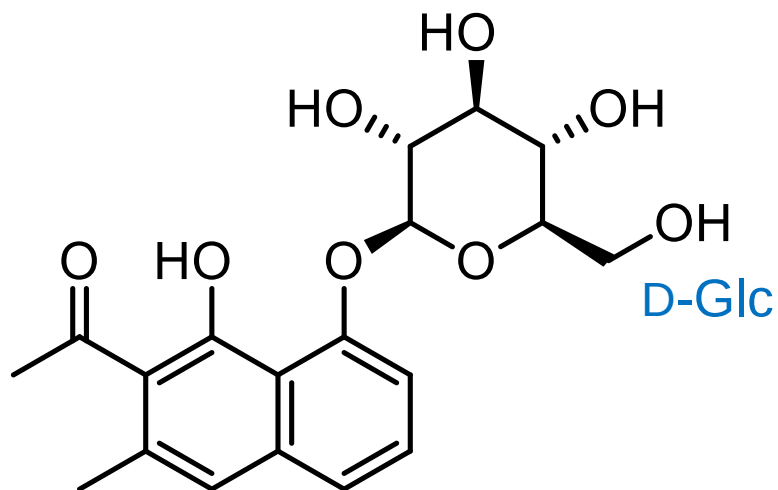
ネポジングルコシド

2012年, タデ科の *Rumex dentatus* から根から単離

Zhang, H. et al. *Molecules* **2012**, 17, 843.



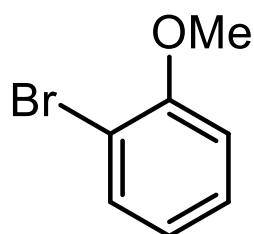
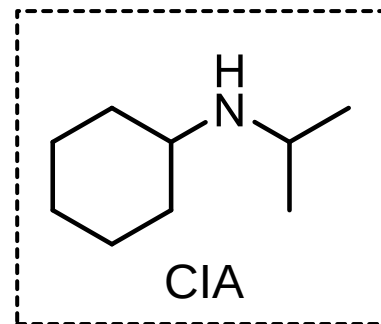
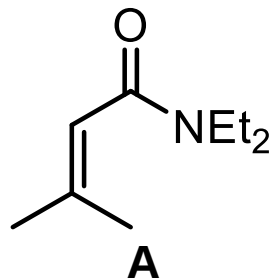
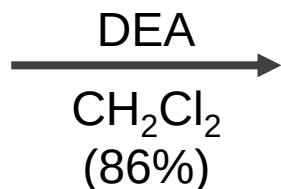
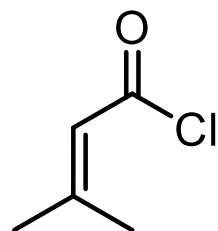
R. dentatus



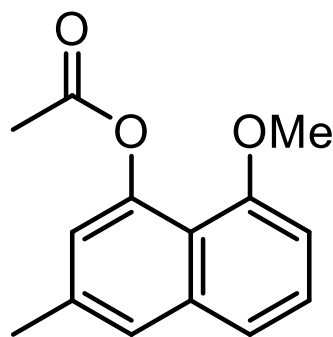
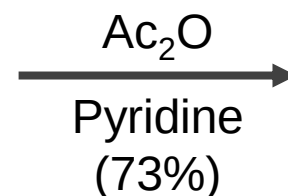
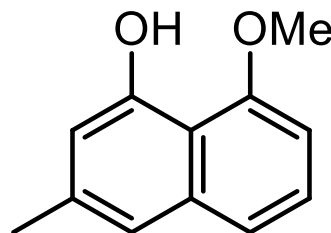
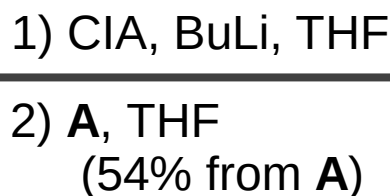
D-グルコシドかL-グルコシドかは不明

➡ 化学合成および比旋光度の測定

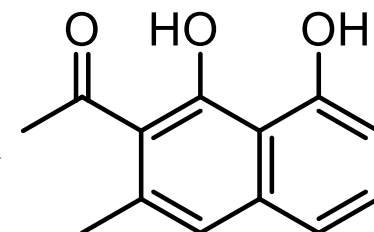
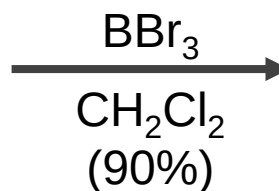
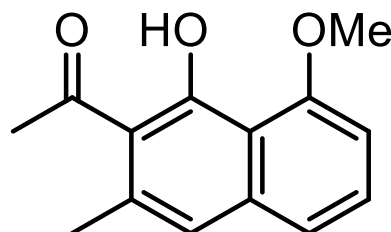
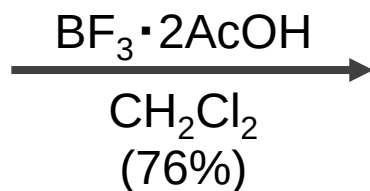
アグリコンの合成



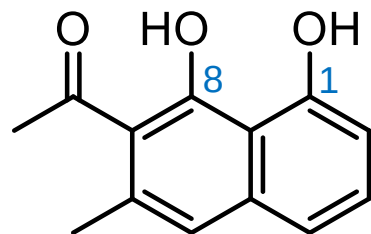
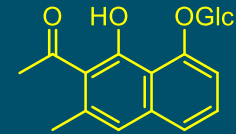
Diels-Alder反応



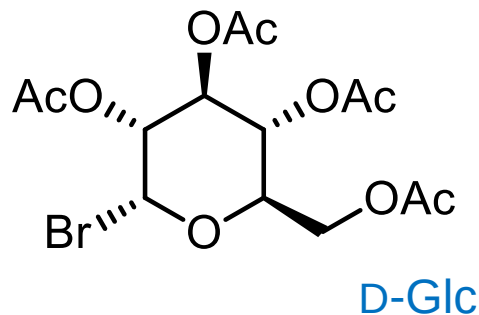
Fries転位



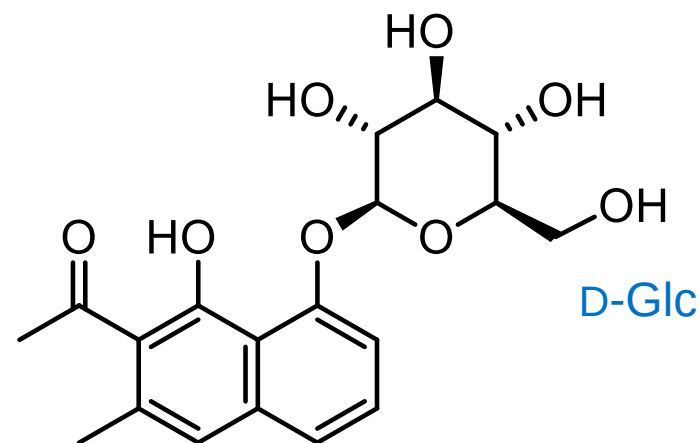
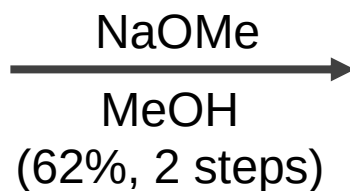
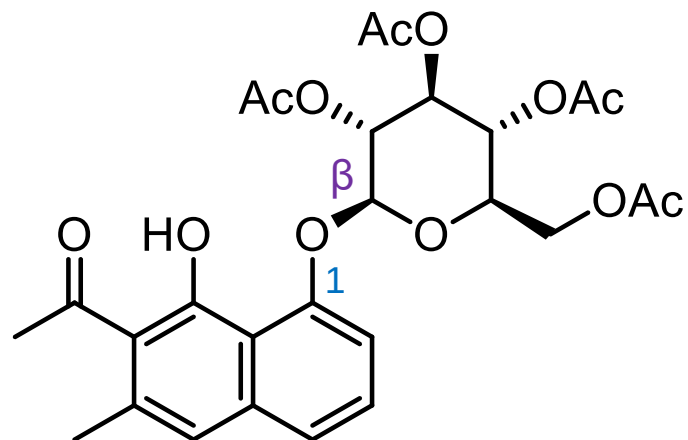
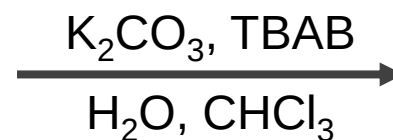
D-グルコシドの合成



+

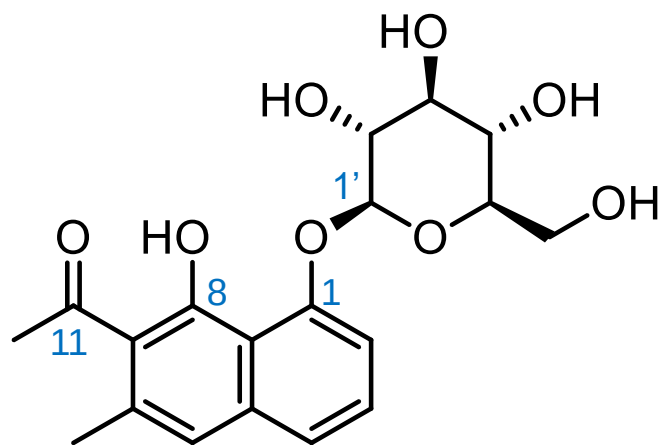


相間移動触媒を用いた
グリコシル化



D-グルコシド

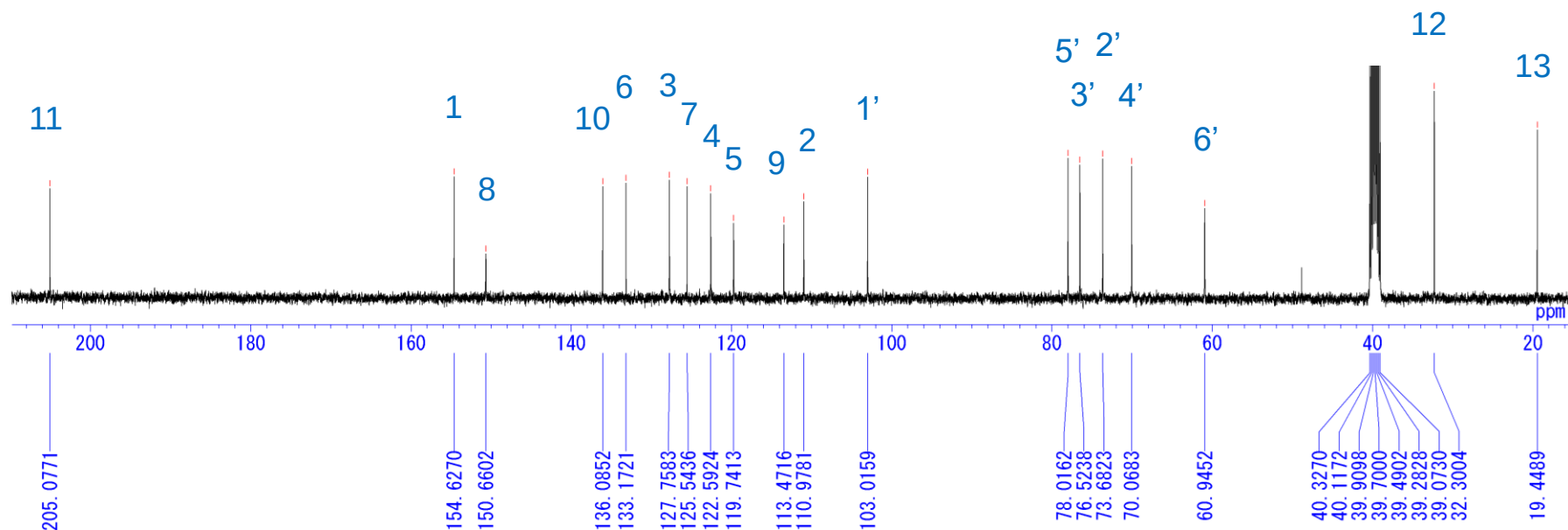
D-グルコシドの ^{13}C NMR (DMSO- d_6)



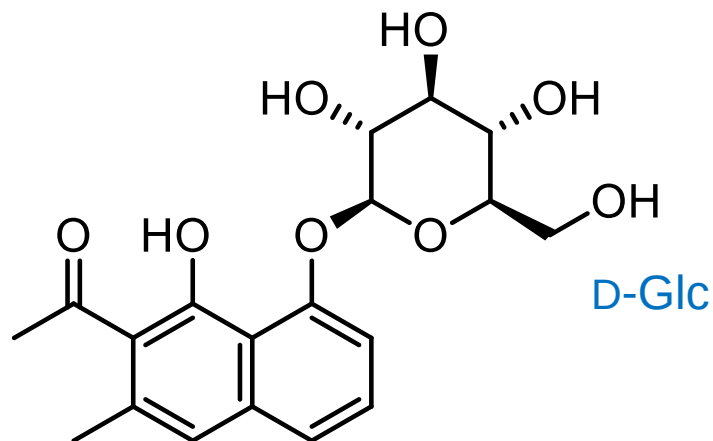
位置: 測定値 文献値

1: 154.6	154.8	8: 150.7	150.9	1': 103.0	103.2
2: 111.0	111.2	9: 113.5	113.7	2': 73.7	73.9
3: 127.8	128.0	10: 136.1	136.3	3': 76.5	76.8
4: 122.6	122.8	11: 205.1	205.2	4': 70.1	70.3
5: 119.7	120.0	12: 32.3	32.5	5': 78.0	78.3
6: 133.2	133.4	13: 19.4	19.7	6': 60.9	61.2
7: 125.5	125.8				

Zhang, H. *et al. Molecules* **2012**, *17*, 843.



結果



ネボジン-D-グルコシドを
7段階，総収率14%で合成

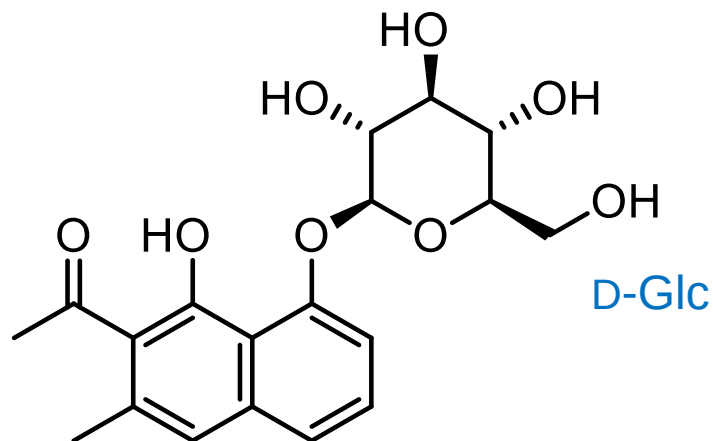
化合物	$[\alpha]_D^{25}$
天然物	+58.2
D-グルコシド	-102.7

(c 0.55, MeOH)

合成した化合物の
比旋光度の符号は，
天然物とは逆

Zhang, H. *et al. Molecules* **2012**, 17, 843.

結果



ネボジン-D-グルコシドを
7段階，総収率14%で合成

化合物	$[\alpha]_D^{25}$
天然物	+58.2
D-グルコシド	-102.7

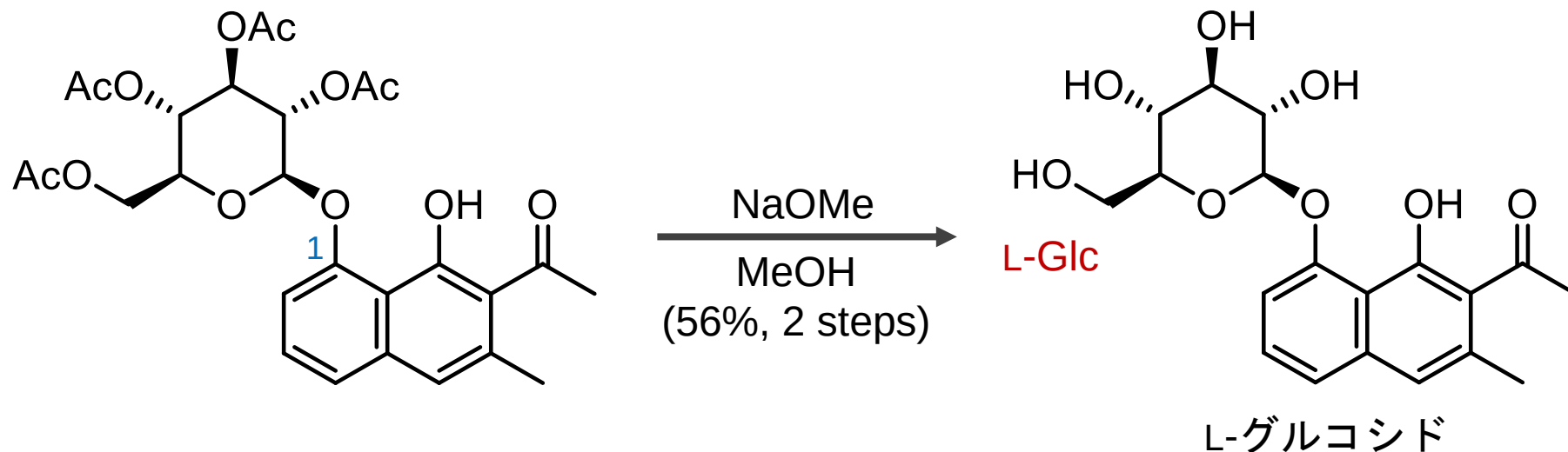
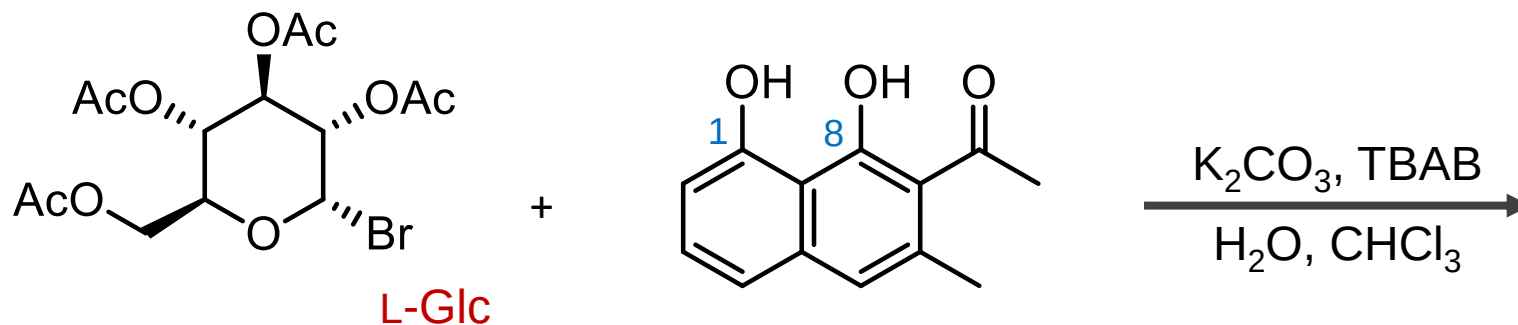
(c 0.55, MeOH)

合成した化合物の
比旋光度の符号は，
天然物とは逆

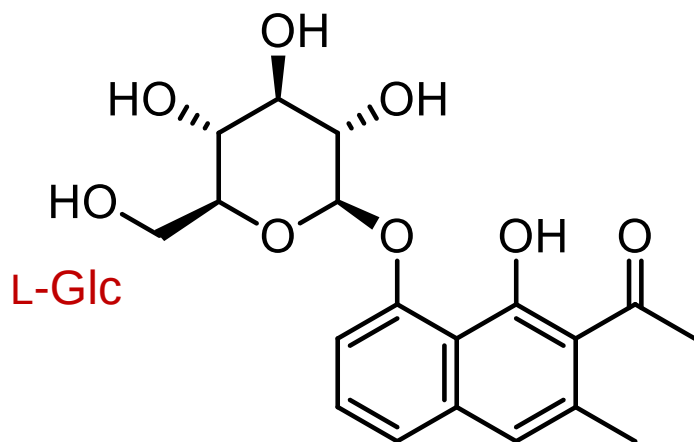
Zhang, H. *et al. Molecules* **2012**, 17, 843.

➡ 天然物の真の構造は，L-グルコシドではないか？

L-グルコシドの合成



結果



ネポジン-L-グルコシドを
7段階, 総収率13%で合成

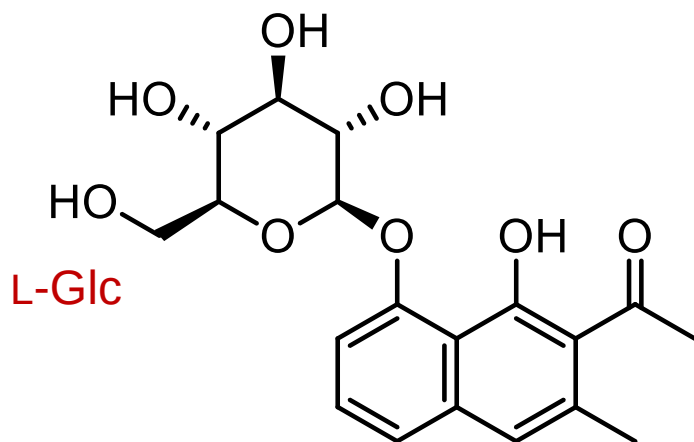
化合物	$[\alpha]_D^{25}$
天然物	+58.2
L-グルコシド	+116.2

(c 0.55, MeOH)

合成した化合物の
比旋光度の符号は,
天然物と一致

Zhang, H. *et al. Molecules* **2012**, 17, 843.

結果



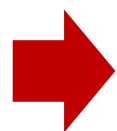
ネポジン-L-グルコシドを
7段階, 総収率13%で合成

化合物	$[\alpha]_D^{25}$
天然物	+58.2
L-グルコシド	+116.2

(c 0.55, MeOH)

合成した化合物の
比旋光度の符号は,
天然物と一致

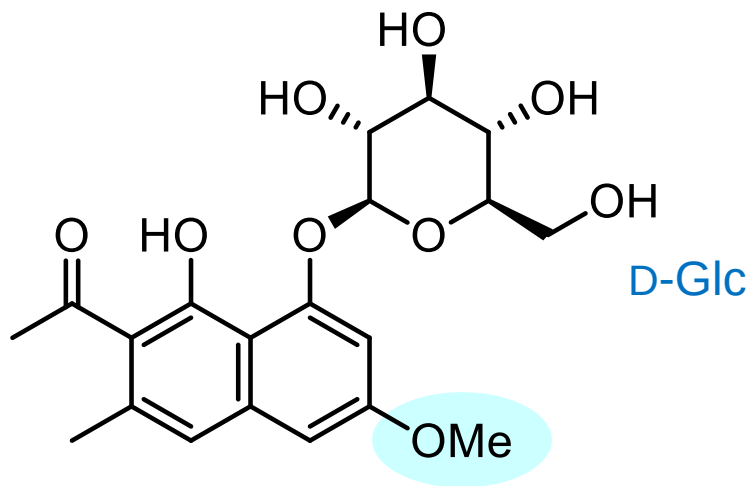
Zhang, H. *et al. Molecules* **2012**, 17, 843.



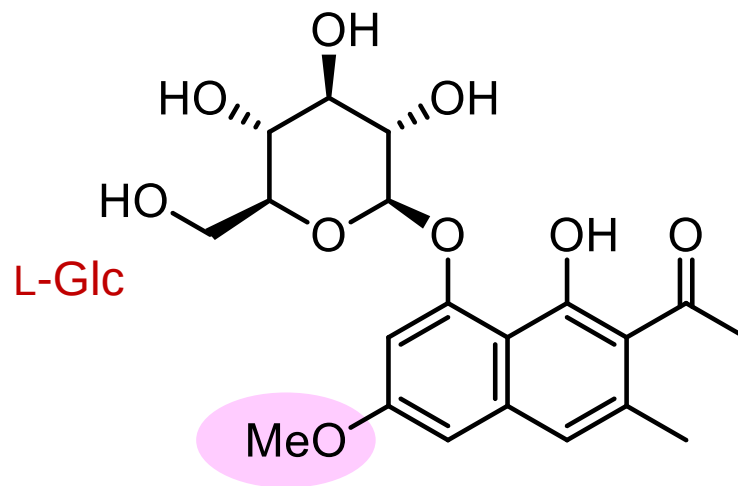
天然物の真の構造はL-グルコシド

3例目

トラクリソングルコシド

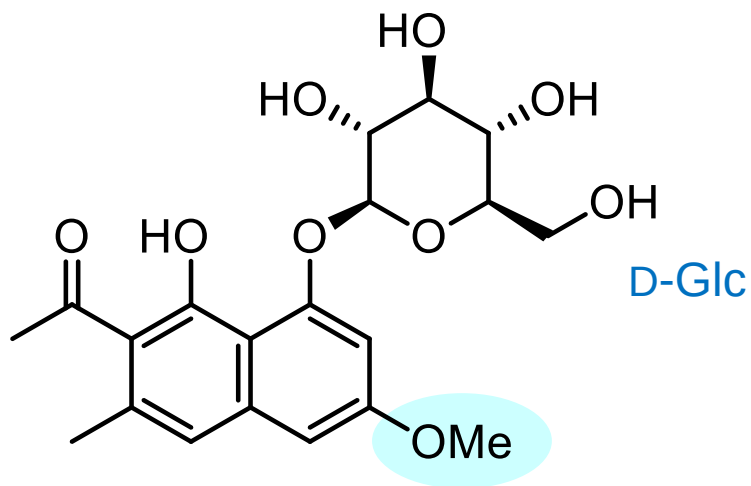


$[\alpha]_D^{25} -109.4$ (c 0.50, MeOH)

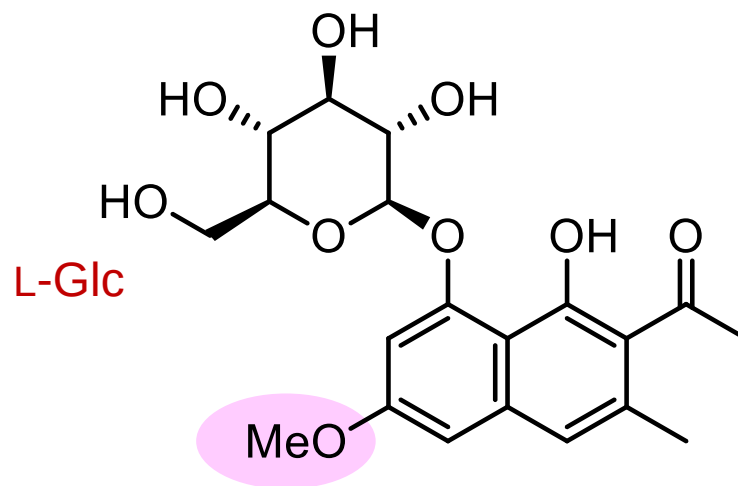


$[\alpha]_D^{25} +110.2$ (c 0.50, MeOH)

トラクリソングルコシド



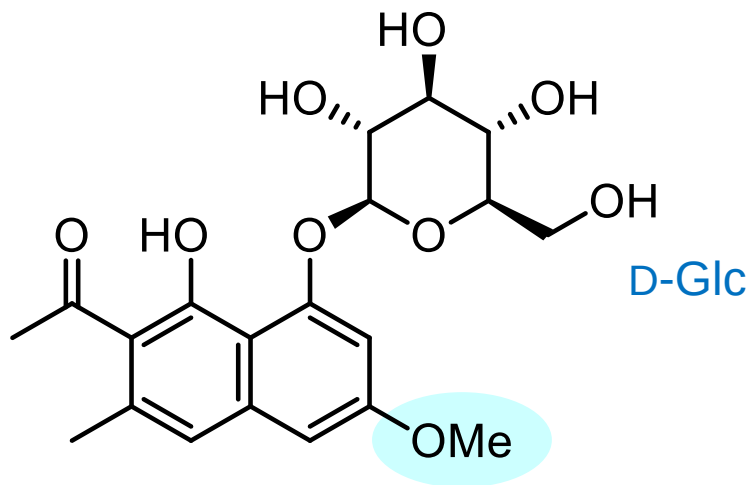
$[\alpha]_D^{25} -109.4$ (c 0.50, MeOH)



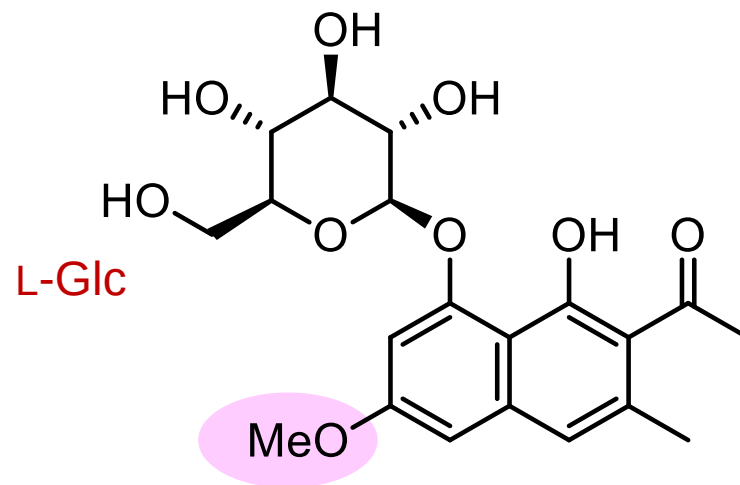
$[\alpha]_D^{25} +110.2$ (c 0.50, MeOH)

$[\alpha]_D^{25} +53.5$ (c 0.50, MeOH)

トラクリソングルコシド



$[\alpha]_D^{25} -109.4$ (c 0.50, MeOH)

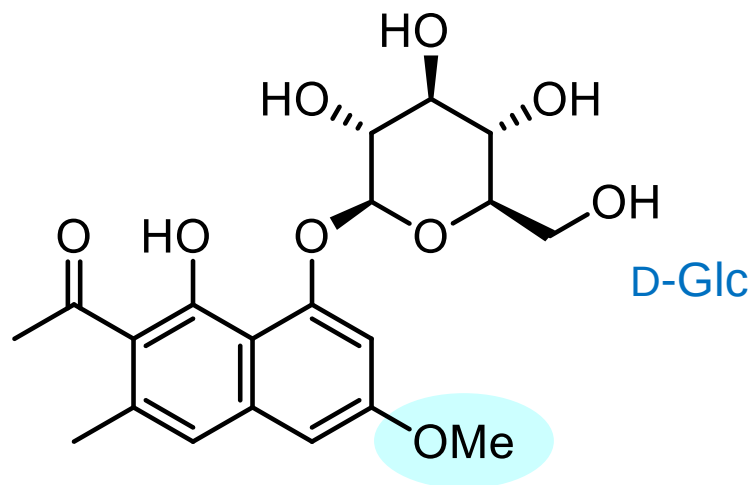


$[\alpha]_D^{25} +110.2$ (c 0.50, MeOH)

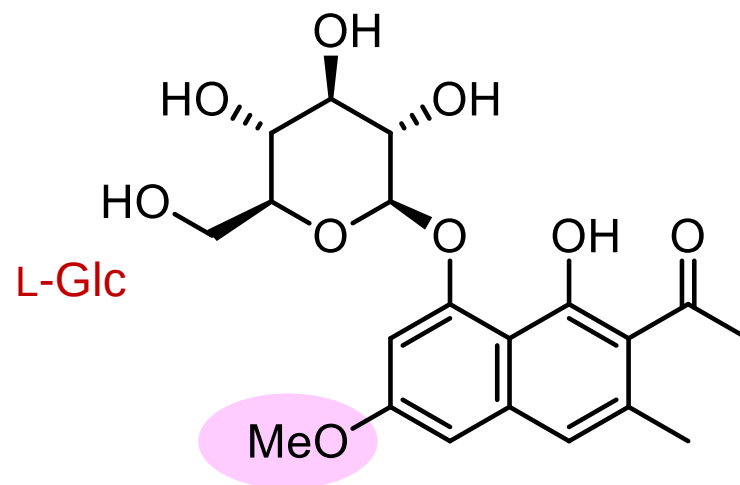
$[\alpha]_D^{25} +53.5$ (c 0.50, MeOH)

➡ 天然物の真の構造はL-グルコシド

トラクリソングルコシド



$[\alpha]_D^{25} -109.4$ (c 0.50, MeOH)



$[\alpha]_D^{25} +110.2$ (c 0.50, MeOH)

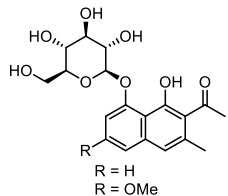
$[\alpha]_D^{25} +53.5$ (c 0.50, MeOH)

➡ 天然物の真の構造はL-グルコシド

4例目

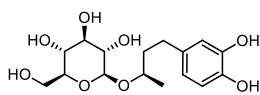
Makita, M.; Nihei, K. *Tetrahedron Lett.* **2024**, 146, 155191.

③ *Rumex dentatus*
(タデ科)の根



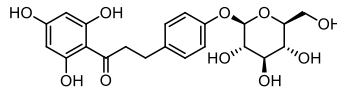
ネポジングルコシド
トラクリソングルコシド

② *Sonneratia*
ovata (ハマザ
クロ科)の葉



ソンネルフェノリックC

① *Homalium*
stenophyllum
(ヤナギ科)の幹



フロレチングルコシド



ご清聴ありがとうございました