

配糖化フラボンの合成とメタロアントシアニン
のキラル分子認識機構の研究

2004 年

尾山 公一

名古屋大学図書



11504306

目次

第1章 序論	1
第2章 フェノールの高効率グルコシル化反応	
2-1. はじめに	14
2-2. フェノールのグルコシル化反応の開発	18
2-3. カルボン酸のグルコシルエステル化反応の開発	23
第3章 酸性ヒドロキシ基のシリル及びアセチル保護体の選択的脱保護反応	
3-1. はじめに	26
3-2. フェノールのシリル基の脱保護	27
3-3. カルボン酸のシリル基の脱保護	30
3-4. フェノールのアセチル基の脱保護	31
3-5. TMG による脱シリル反応の反応機構	32
第4章 アピゲニン 7,4'-ジ- <i>O</i> - β -D-グルコシドとその光学類縁体の合成	
4-1. はじめに	34
4-2. アピゲニン 7,4'-ジ- <i>O</i> - β -D-グルコシドの合成	35
4-3. アピゲニン 7,4'-ジ- <i>O</i> - β -D-グルコシドの光学類縁体の合成	41
4-4. アピゲニン 4'- <i>O</i> - β -グルコシドの合成	41

第5章 フラボコンメリンとその光学類縁体の合成	
5-1. はじめに	43
5-2. フラボコンメリンの合成	45
5-3. フラボコンメリンの光学類縁体の合成	54
第6章 メタロアントシアニンのキラル分子認識	
6-1. はじめに	56
6-2. 配糖化フラボンの自己会合	58
6-3. プロトデルフィンの再構築実験と化学的性質	61
6-4. プロトデルフィン形成におけるキラル分子認識	63
6-5. コンメリニン形成におけるキラル分子認識	68
6-6. コンメリニンの結晶構造を基にしたキラル分子認識機構の考察	70
第7章 結語	74
実験の部	76
参考文献及び注釈	134
謝辞	143
論文リスト	144

本論文では、以下の略号を用いた:

Ac (アセチル)

Bn (ベンジル)

Bz (ベンゾイル)

CAN (硝酸セリウム(IV)アンモニウム)

CD (円二色性)

DAID (ジイソプロピルアゾジカルボキシラート)

DDQ (2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン)

DMAP (4-ジメチルアミノピリジン)

DTBMP (2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルピリジン)

ESI (エレクトロスプレーイオン化法)

HPLC (高速液体クロマトグラフィー)

TBDMS (*tert*-ブチルジメチルシリル)

MCPBA (*m*-クロロ安息香酸)

MS (質量分析)

NMR (核磁気共鳴)

NIS (*N*-ヨードスクシンイミド)

NOE (核オーバーハウザー効果)

TBDMS (*tert*-ブチルジメチルシリル)

TBDMSCl (*tert*-ブチルクロロジメチルシラン)

TBDPS (*tert*-ブチルジフェニルシリル)

TBDPSCl (*tert*-ブチルクロロジフェニルシラン)

TMG (1,1,3,3-テトラメチルグアニジン)

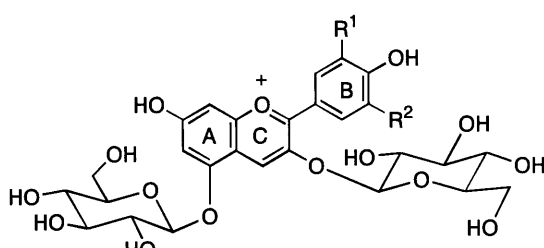
TMSOTf (トリメチルシリルトリフラート)

TPP (トリフェニルホスフィン)

第1章 序論

多彩な花色のうち、赤、紫、青系統の色は、ほとんどがアントシアニンによる。アントシアニンは天然では配糖体として存在し、さらにマロン酸や *p*-クマル酸などの有機酸が結合することによって多様な構造をとっている。しかし、発色団であるアグリコンのアントシアニジンは植物中に数種類しか存在せず、化学構造の違いからは多様な花色を説明することはできない(表 1)¹⁻⁵⁾。

表 1. 一般的なアントシアニンとその母核アントシアニジン



R ¹	R ²	アントシアニン	アントシアニジン
H	H	ペラルゴニン	ペラルゴニジン
OH	H	シアニン	シアニジン
OH	OH	デルフィン	デルフィニジン
OCH ₃	H	ペオニン	ペオニジン
OCH ₃	OH	ペチュニン	ペチュニジン
OCH ₃	OCH ₃	マルビン	マルビジン

アントシアニンの色は、酸性で非常に安定な赤色を保ち、中性と塩基性ではそれぞれ紫色と青色を示すが、きわめて不安定で速やかに水和して脱色する(図 1)。通常の花弁細胞内ではあり得ない塩基性条件下で、短時間しか存在出来ない青色が、なぜ中性～弱酸性の花弁中で安定に発現出来るのかは、長い間不明であった¹⁻⁵⁾。

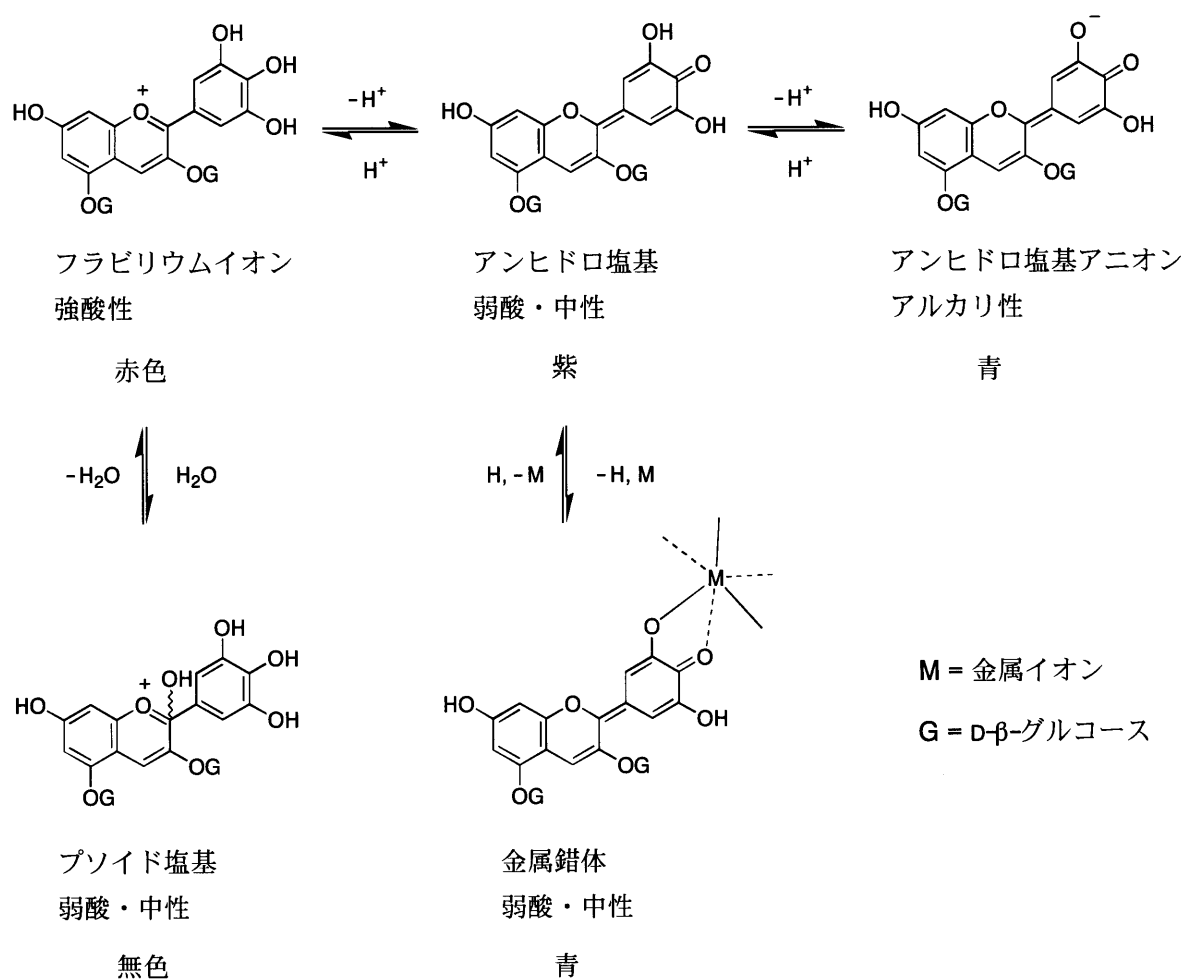


図 1. アントシアニンのpH変化による構造変化と色の変化

現在、アントシアニンの青色の発色と安定化の機構として、ツユクサ(*Commelina communis*) (図2)の青色花弁色素コンメリニン(1)^{6,7)}や青色サルビア(*Salvia patens*) (図3)のプロトデルフィン(2)^{8,9)}、ヤグルマギクの青色色素プロトシアニン^{1j,k)}などのように化学量論量の自己組織化超分子金属錯体色素であるメタロアントシアニンの形成による機構(図 4)と、空色西洋アサガオのように分子内に複数個の芳香族有機酸を持つ多アシル化アントシアニンが、アルカリ性の細胞液中に溶けて分子内会合により安定化される機構が明らかになっている^{5g)}。



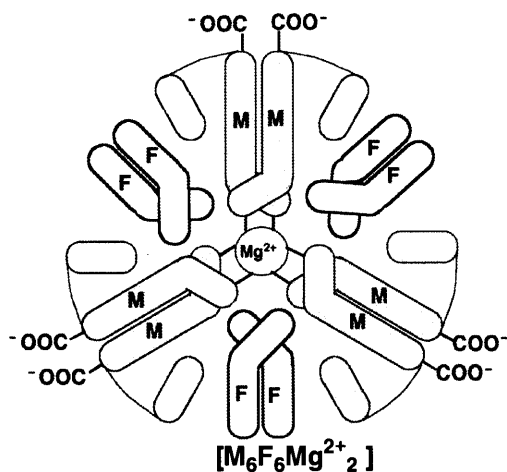
図 2. ツユクサ (*Commelia communis*)



図 3. 青色サルビア (*Salvia patens*)

メタロアントシアニンのうち、コンメリニン(1)とプロトデルフィン(2)は、アントシアニンとしてマロニルアオブニン(3) 6 分子、フラボン配糖体としてフラボコンメリン(4a)又はアピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシド(5a)をそれぞれ6 分子ずつ、マグネシウムイオン 2 原子から構成された超分子色素である(図 4)。コンメリニン(1)の精密高次構造は、高エネルギー物理学研究所のシンクロトロン放射光による X 線結晶構造解析^{7b)}によって明らかにされた(図 5)。青色は、マロニルアオブニン(3)がマグネシウムイオンに配位して、母核がケト-アニオン型(アンヒドロ塩基アニオン型)を取ることで実現されていた(図 1,6)。アントシアニン同士やフラボン同士はそれぞれ左旋的に自己会合し(図 6、7)、アントシアニンとフラボンの間のコピグメンテーションでは右旋的に配列していた(図 8)。アントシアニン分子の発色団は、ファンデルワールス半径に近い距離でアントシアニンもしくはフラボンと面対面でキラルに分子会合することにより、水和反応を阻害して安定化されていた^{7b)}。

これらのキラルな会合の方向を決定する要因が何であることを解明するために、デルフィニジン 3-グルコシドの安定配座解析を分子モデリング計算によって行った。 ϕ と φ を回転させたときの最も安定なコンホメーションは、コンメリニン(1)の X 線結晶構造から抽出したアントシアニンとほとんど同じであった(図 9)¹⁰⁾。すなわち、母核の 3 位に結合したグルコースが母核の面に対して図に示すような角度で固定されていることが分かった。コンメリニン(1)の中では、アントシアニンのコンホメーションがアントシアニン同士の自己会合のキラリティーを決定し、アントシアニンとフラボンのキラルな会合、さらにはフラボン同士のキラルにも影響を及ぼしていると推測される。従って、アントシアニンや配糖化フラボンに結合したグルコースのキラリティー(図 10)は、メタロアントシアニンの形成における分子認識に直接関与すると考えられる。

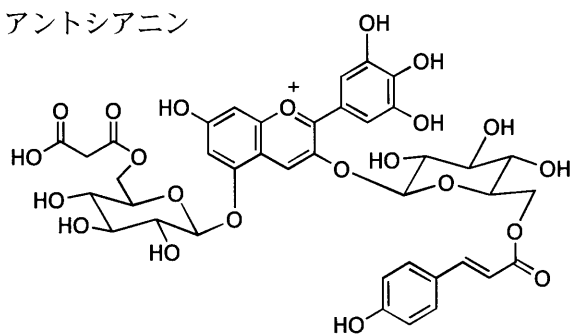


コンメリニン(1)、プロトデルフィン (2)

M マロニルアオブニン (3)

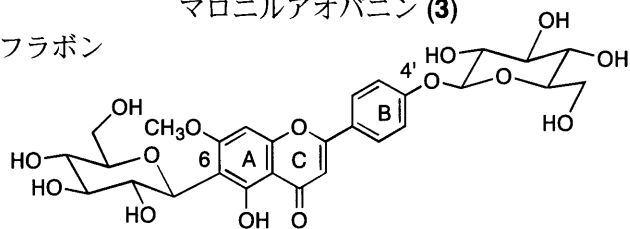
F フラボコンメリン (4a)、アピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシド (5a)

アントシアニン

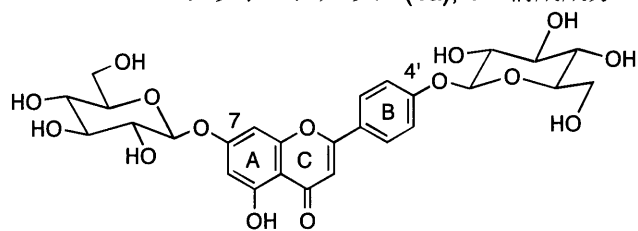


マロニルアオブニン (3)

フラボン



フラボコンメリン (4a); 1の構成成分



アピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシド (5a); 2の構成成分

金属イオン



図 4. コンメリニン(1)及びプロトデルフィン (4)の構造模式図(上)と構成成分(下)

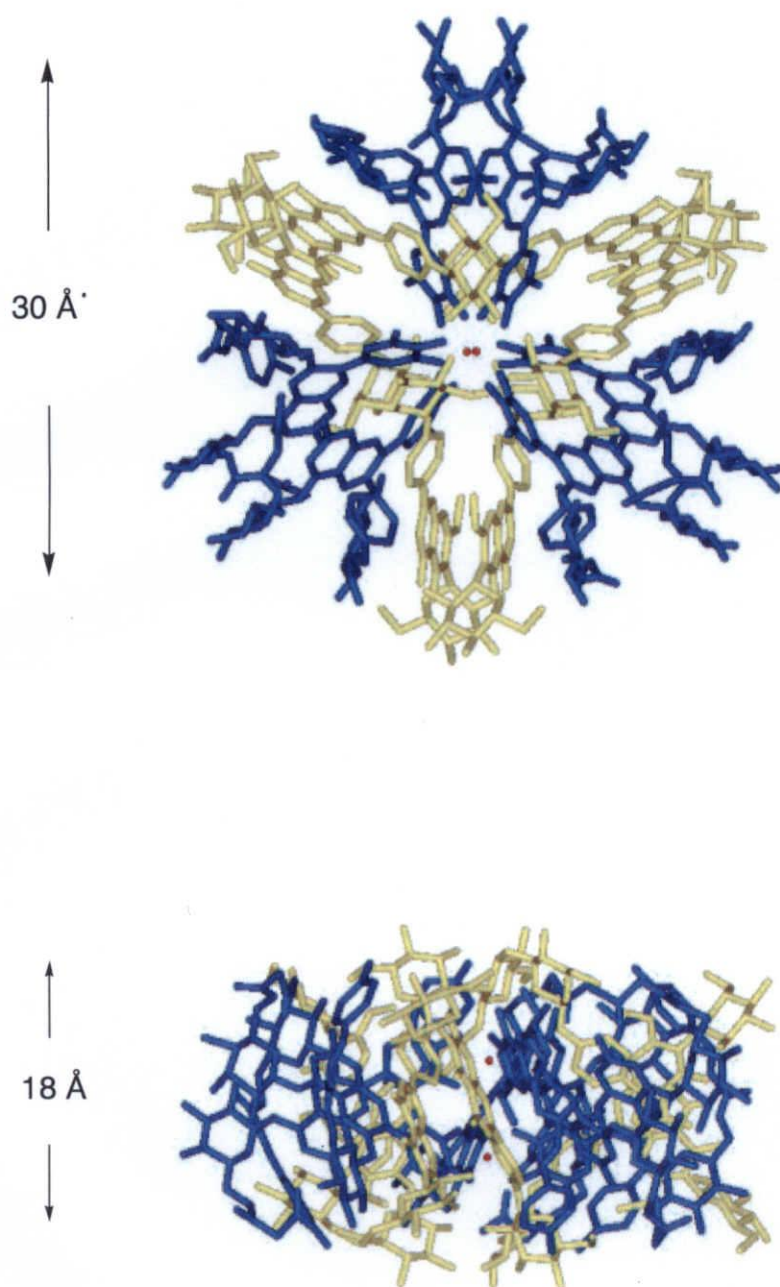


図 5. コンメリニン(1)の X線結晶構造
 (青: マロニルアオブニン、黄色: フラボコンメリン、赤: Mg^{2+})
 上: C軸方向から見た図、下: C軸に垂直方向から見た図

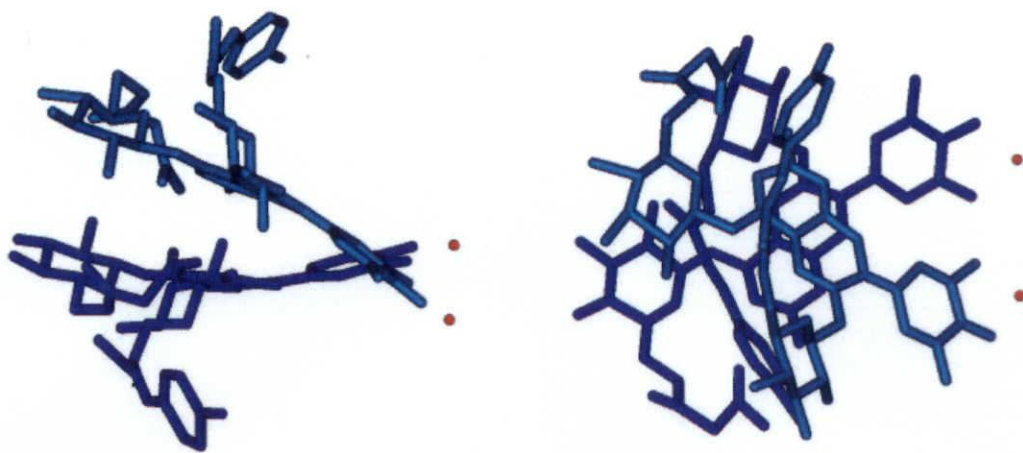


図 6. コンメリニン(1)のX線結晶構造から抽出したマロニルアオバニン(3) 同士の左旋的な自己会合

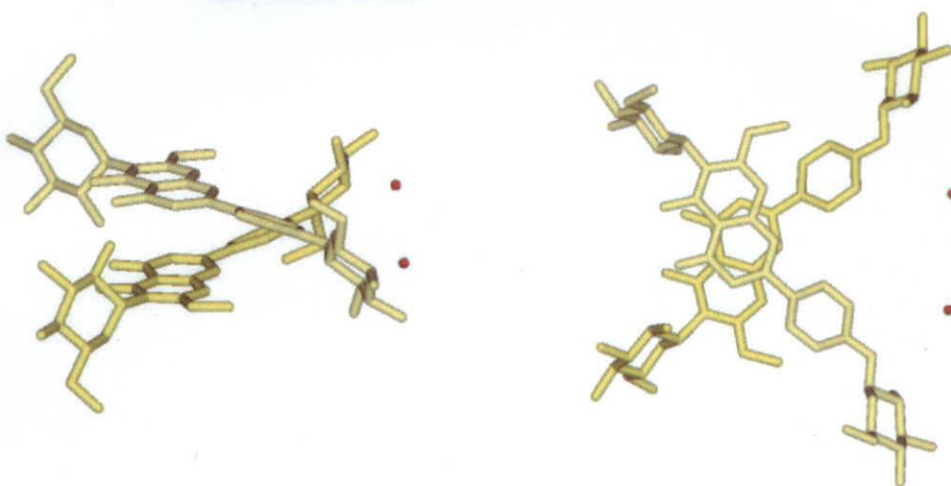


図 7. コンメリニン(1)のX線結晶構造から抽出したフラボコンメリン(4a) 同士の左旋的な自己会合

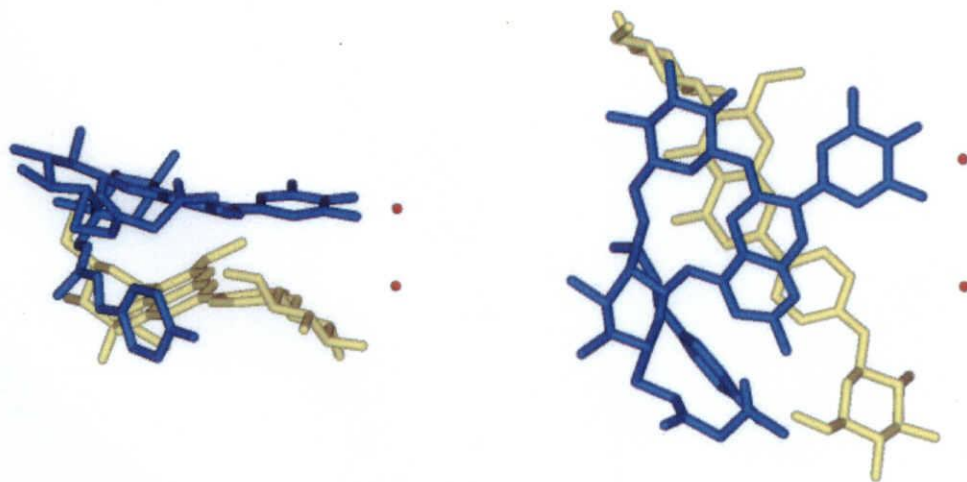


図 8. コンメリニン(1)のX線結晶構造から抽出したマロニルアオバニン(3) とフラボコンメリン(4a)の右旋的な会合によるコピグメンテーション

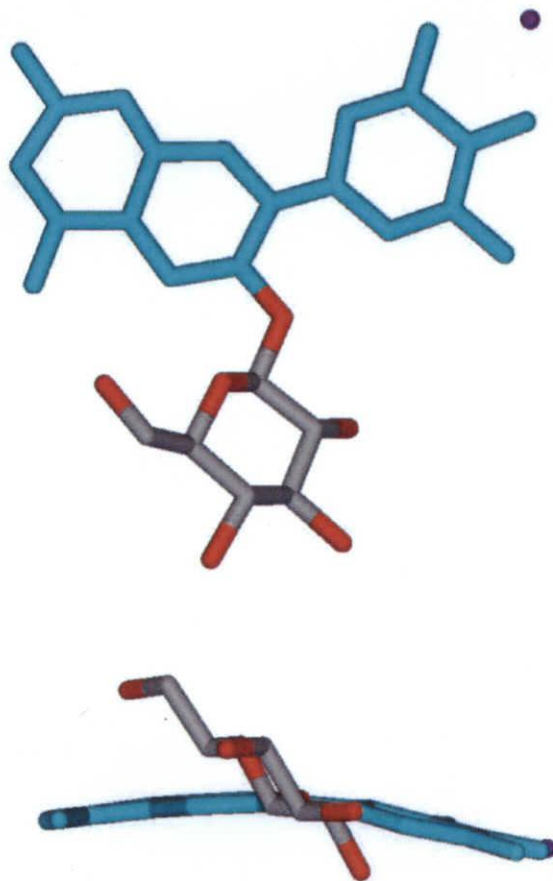
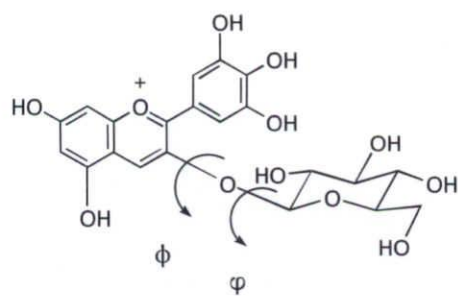


図 9. コンメリニン中のアントシアニンの芳香環
と3位のグルコースの立体配座

しかし、これまで糖のキラリティーを自在に制御した効率的なアントシアニンやフラボンの有機合成方法が今まで実現されていなかった¹¹⁻¹⁶⁾、このキラルな分子会合に関する研究は、自然界に存在する一方のキラリティー即ち D-グルコースで配糖化された分子を用いてしか行えなかった。そのため、アントシアニンや配糖化フラボンのキラリティーがどのように自分自身や相手のキラル分子構造を認識してメタロアントシアニンを形成しているかを実験することは不可能であった。メタロアントシアニンが形成される際、アントシアニンのキラルな空間は、フラボン配糖体の一つのキラリティーのみを厳密に認識してキラリティーの異なるものは全く受け付けないのであろうか？それとも、異なるキラリティーを全く受け付けない固いイメージのキラル認識ではなく、ファジーなキラル認識が働いていて配糖化フラボンのキラリティーの一部が異なってもメタロアントシアニンを形成するのであろうか？これらのことを明らかにするために、柔軟かつ直截的な配糖化フラボンの合成法を確立し、L-グルコースで配糖化された様々なフラボンのキラル類縁体を有機化学的に合成して研究を行った。

フラボノイド配糖体は、自然界に広く分布して^{5a,f,h)}、抗酸化性を初めとする様々な生理活性を有し、また染料としても有用¹⁷⁻²⁴⁾である。しかし、その合成法はこれまで確立しておらず¹¹⁻¹⁶⁾、本研究の達成には、まず、D-グルコースまたはL-グルコース(図10)を自在に取り換えることのできる効率的で柔軟な配糖化フラボンの合成方法を開拓する必要があった。

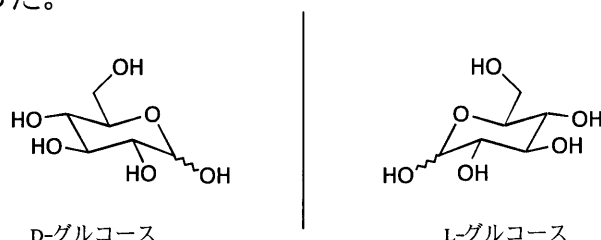
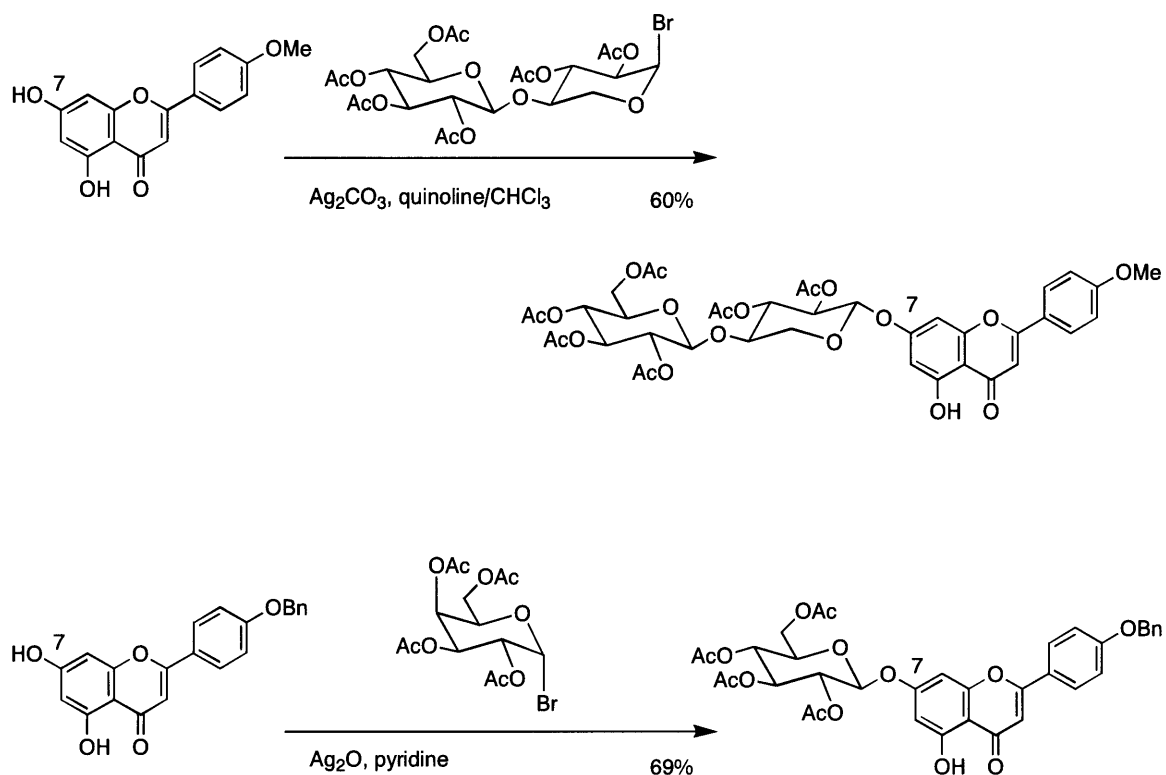


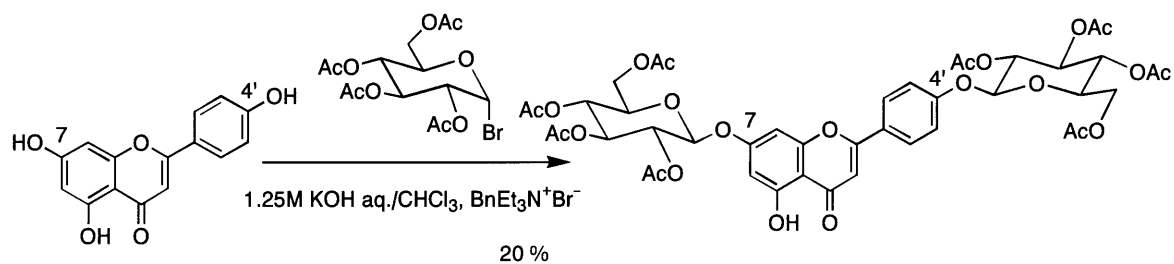
図 10. D-グルコースとL-グルコース

フラボノイドへの直接的 *O*-配糖化反応は、1960 年代の一連の Koenigs-Knorr 法を使った研究をはじめとして非常に多くの報告^{11,12)}がある。しかし、そのほとんどが 7 位のヒドロキシル基へのモノ配糖化であり、糖の結合位置が限られていた(スキーム 1)。アピゲニンの 7,4'-ジ-*O*- β -グルコシド体の合成例は、アセタート体での報告例が 1 つある¹³⁾だけで、しかも、収率が 20%と低い上に相間移動触媒を用いて一度に 2 糖を導入するため、7 位と 4'位のヒドロキシル基に異なる糖を導入するという筆者の目的には適わないものであった(スキーム 2)。また、あらかじめ糖を導入した合成ブロックを用いて C 環を構築するフラボン配糖体の合成法が古くから知られていたが¹⁴⁾、多段階で収率が低いため合成戦略の面からも様々な誘導体の合成には効率が悪いと考えた(スキーム 3)。一方、C-グルコシルフラボンの合成例は、*O*-グルコシルフラボンに比べて非常に少なく、中でもフラボノイド骨格へ直接に C-グルコシル化する合成法は全く報告がなかった^{15,16)}。6-C-グルコシルフラボンの合成に関しては、わずかに Schmidt ら^{15a)}および熊沢ら^{16b,c)}によるフロログルシノール誘導体を、C-グリコシル化した後、縮合、分子内環化により C 環を構築する多段階合成法が報告されているだけであり、しかもモノ C-グルコシルフラボンの合成例があるのみであった(スキーム 4)。これらの合成ルートでは、常に C 環を構築するときに位置選択性が問題となる欠点があり、本研究の目的には適さないと考えた。

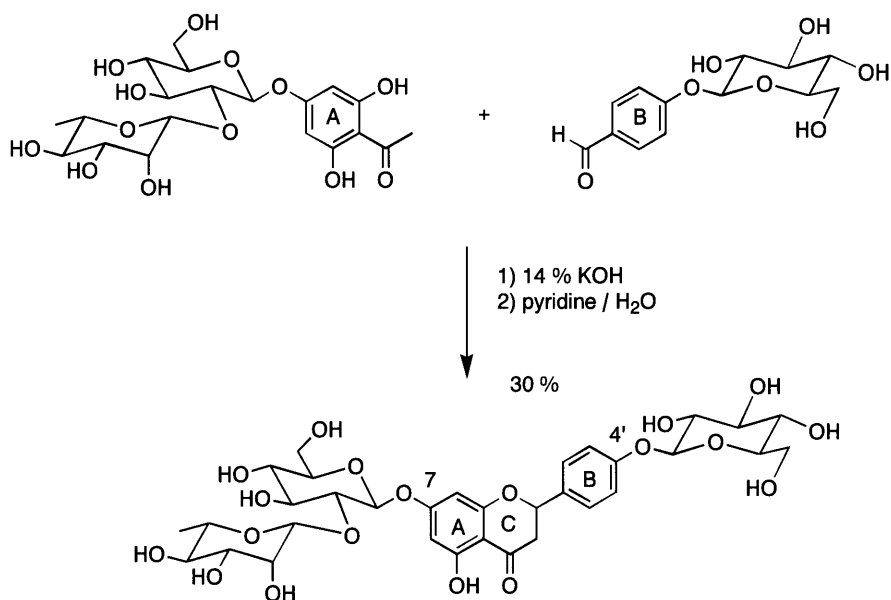
短段階かつ効率的なフラボン配糖体の合成法の開発するためには、フラボノイド骨格への直接的グルコシル化反応により糖鎖を自在に変換可能な合成方法が必須である。反応性の低い 4'位への β 選択的かつ高収率な *O*-グルコシル化反応及び 6 位への直接的 C-グルコシル化反応を開拓した。この方法論を基に、フラボコンメリン(**4a**)とアピゲニン 7,4'-ジ-*O*- β -D-グルコシド(**5a**)の全合成およびキラル類縁体の合成を行った。



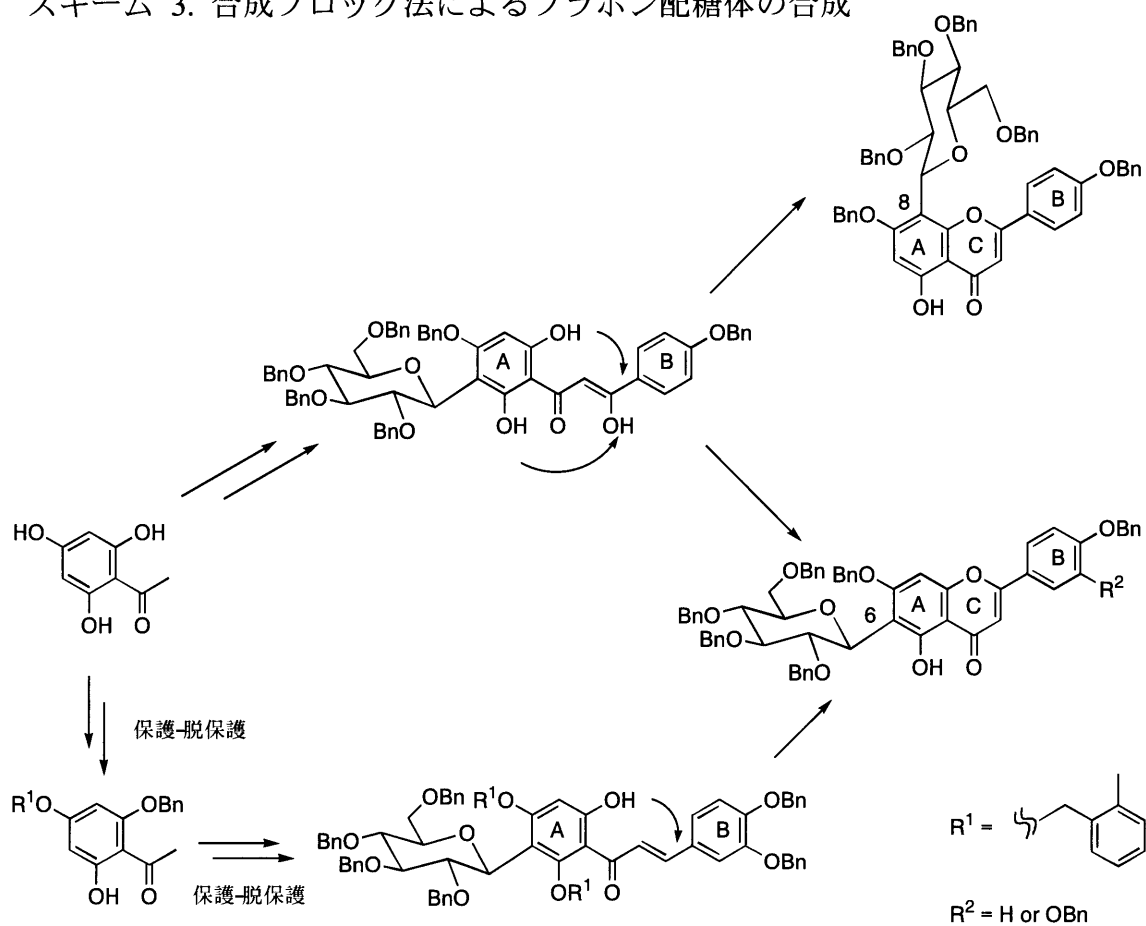
スキーム 1. Koenigs-Knorr法による7-OHへのグルコシル化反応



スキーム 2. 相間移動触媒を用いたアピゲンの7,4'-ジ-O-グルコシド体の合成



スキーム 3. 合成ブロック法によるフラボン配糖体の合成



スキーム 4. フロログルシノールを用いた6-C-グルコシドの合成

そして、これらの合成フラボン配糖体を用いて、メタロアントシアニン形成におけるキラル分子認識の解明を行った。

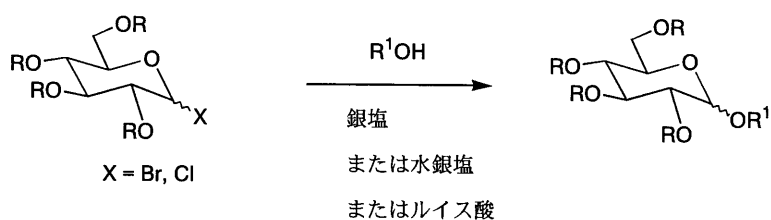
まず、フラボノイド配糖体合成のための基礎的研究として求核性の低いフェノールへの β 選択的 *O*-グルコシル化反応の開発(第 2 章)²⁵⁾と合成反応中に見いだしたポリフェノール類のシリル基の選択的脱保護法の開発(第 3 章)²⁶⁾を行った。次に、このグルコシル化反応を用いてアピゲニン 7,4'-ジ-*O*- β -D-グルコシド(**5a**)の合成法を確立し、その光学類縁体を合成した(第 4 章)²⁷⁾。さらに、フラボノイド骨格への直接的 6-*C*-グルコシル化反応による *C*-グルコシルフラボンの構築法を新たに案出し、フラボコンメリン(**4a**)の合成とその光学類縁体を合成した(第 5 章)²⁸⁾。最後に、これらの合成フラボンと天然のマロニルアオバニン(**3**)を用いてマグネシウムイオン存在下でメタロアントシアニンのキラル分子認識に関する実験を行なった(第 6 章)^{9,29)}。

第2章 フェノールの立体選択的グルコシル化

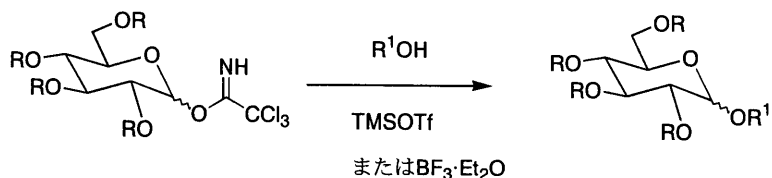
2-1. はじめに

フラボコンメリン(**4a**)とアピゲニン-ジ- β -D-グルコシド(**5a**) (図 4)はそれぞれフェノール性のヒドロキシル基に結合した糖を構造の中に持つ。これらを合成するためには、フェノールのグルコシル化反応を高立体選択的かつ高収率で実現する必要がある。

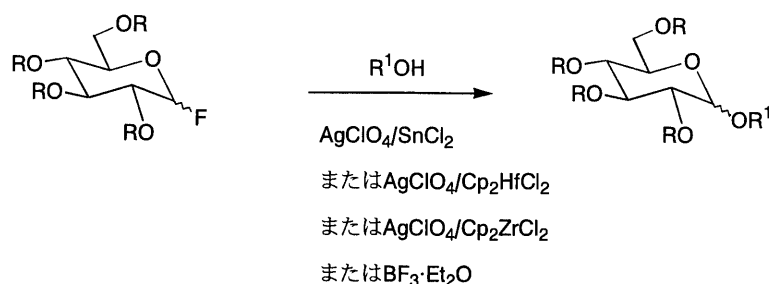
代表的なグルコシル化反応³⁰⁾には、Koenigs-Knorr 法 (スキーム 5)³¹⁾、Schmidt らのトリクロロアセトイミデート法 (スキーム 6)³²⁾や向山らのフッ化糖をグルコシル供与体に用いる方法 (スキーム 7)³³⁾などある。



スキーム 5. Koenigs-Knorr法



スキーム 6. トリクロロアセトイミデート法

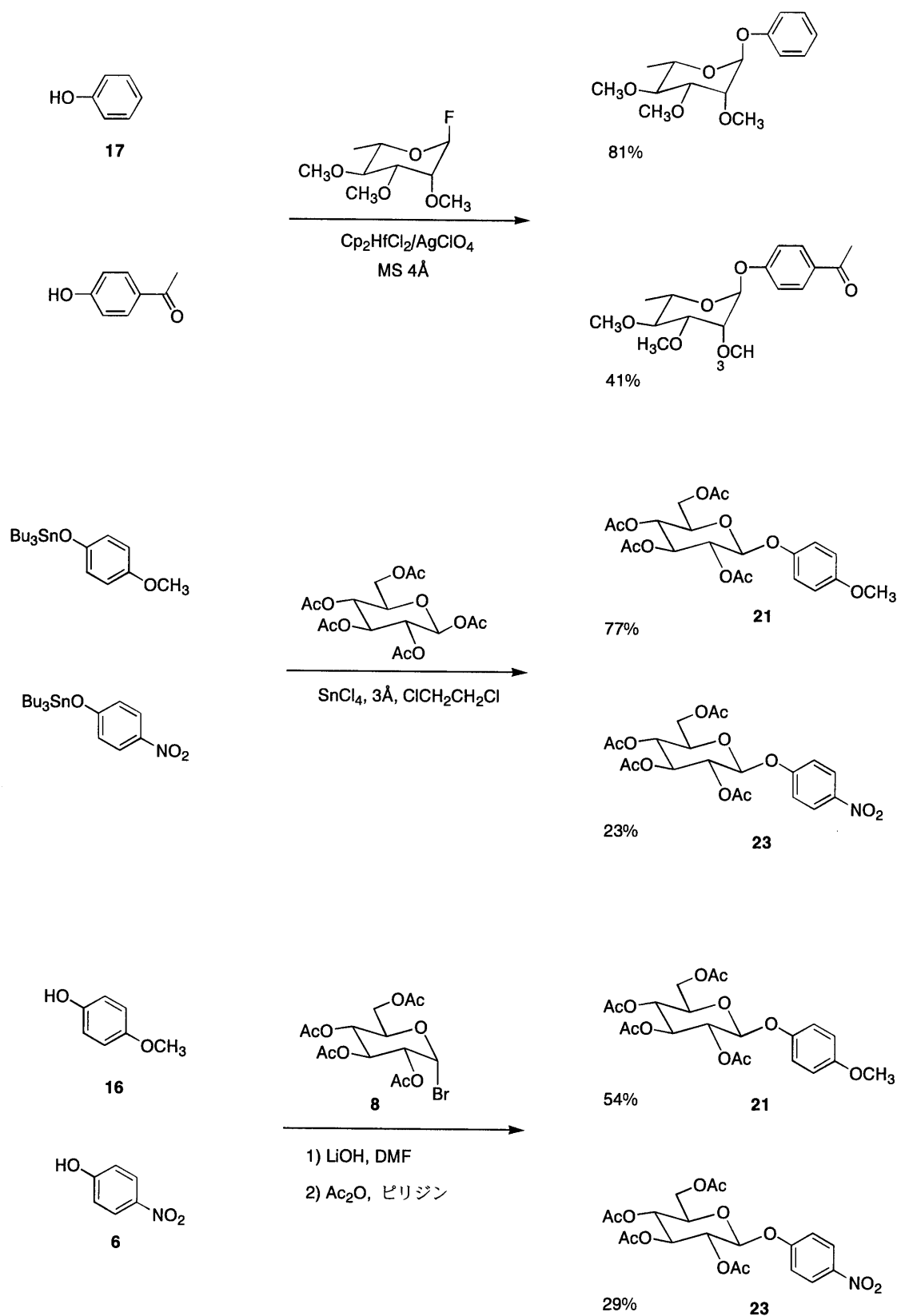


スキーム 7. フッ化糖法

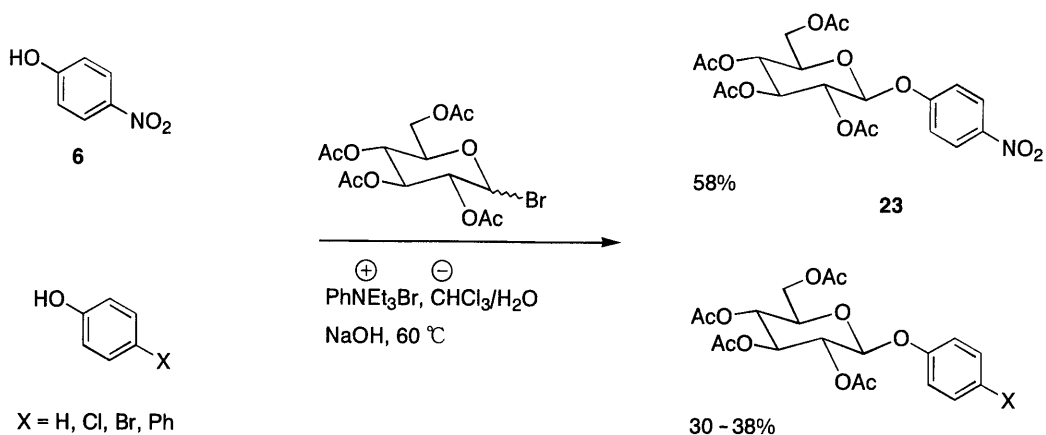
しかし、これらの糖と糖をつなぐグルコシル化反応をフェノールのグルコシル化反応に応用するとかなり収率が低い³⁴⁾。これは、ベンゼン環との共役のためフェノールの酸素原子上の非共有電子密度がアルコールのそれよりも低いため、フェノールの求核性がアルコールより小さくなるためと考えられる³⁴⁾。特に、芳香環に電子吸引基を持つ求核性の低いフェノールの場合に収率が著しく低下する(スキーム 8)³⁵⁾。塩基条件下で相関移動触媒を用いる方法では、電子吸引基を持つニトロフェノール(**6**)のグルコシル化反応が 60%程度の収率で進行する。これは、強塩基条件下で、**6** はアニオン型となることで求核性が大きくなって、グルコシル化反応が促進されたためと考えられる。一方、**6** 以外のフェノールでは、収率が低く一般性に欠ける。また、このグルコシル化反応では、二相系の塩基条件下であるためにβ脱離や水和反応などの副反応が起こりやすいという問題点があった(スキーム 9)³⁶⁾。

アピゲニンの 4'位のフェノール性のヒドロキシル基は、反応性が低くグルコシル化を行うことが困難である。実際、5,7-*O*-ジベンゾイルアピゲニン(**7**)とアセチルブロモ糖 **8a** に炭酸銀とピリジンを用いる Koenigs-Knorr 法を用いたグルコシル化反応では、4'位の水酸基では全く反応せず、7 位のベンゾイル基が脱離して 7 位のみがグルコシル化された(スキーム 10)^{6a)}。

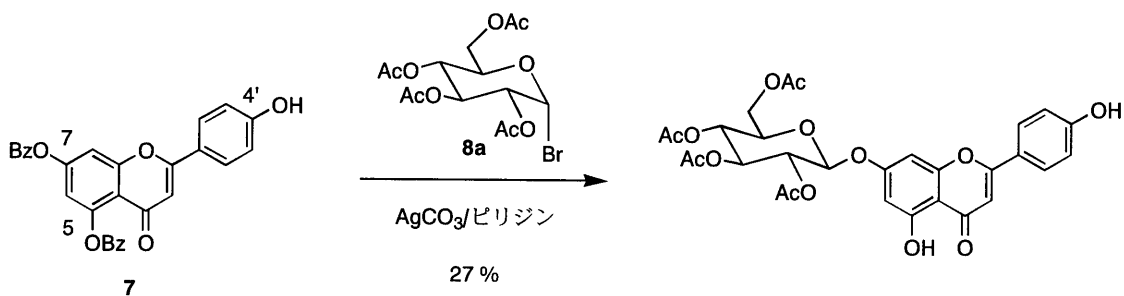
アピゲニン 7,4'-ジ-*O*-β-D-グルコシド(**5a**)の合成(第 1 章)では、相間移動触媒を用い



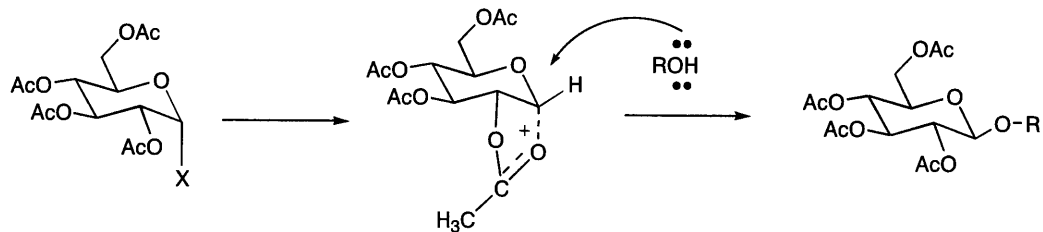
スキーム 8. フェノールのグルコシル化反応における置換基の効果



スキーム 9. 塩基条件下の相関移動触媒を用いたフェノールのグルコシル化反応



スキーム 10. アピゲニン7へのグルコシル化反応



スキーム 11. アセチル基の隣接基関与を利用した β -グルコシドの合成

て一度に7位と4'位に2糖を導入する報告例が1つある。しかし、この反応は非常に低収率であり、糖の位置選択的な導入も困難であった(スキーム 2)¹³⁾。

アピゲニンの4'位のヒドロキシル基への β 選択的グルコシル化を、2位のアセチル基の隣接関与(スキーム 11)を期待してアセチル糖を用いて様々な既知のグルコシル化反応で検討したが全くグルコシル体が得られなかった(第4章参照)。これは、アピゲニンの4'位のフェノール性のヒドロキシル基は、求核性が極端に小さいためであると考えられる。そこで、山口らの報告したルイス酸とTMG (1,1,3,3-テトラメチルグアニジン)の組み合わせを用いるグルコシル化反応³⁷⁾に注目し、考察した結果、塩基でフェノールをフェノラートにすることによって求核性の低いフェノールの求核性を増すことができると考え、嵩高いルイス塩基のDTBMP (2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルピリジン)に着目した。このルイス塩基を用いることによって、一般性の高いフェノールのグルコシル化反応を見い出した²⁵⁾。

2-2. フェノールのグルコシル化反応の開発

糖受容体のフェノールとして、アピゲニン(9)との構造上の類似性から *p*-クマル酸メチル(10)をモデル化合物として選んだ(図 12)。

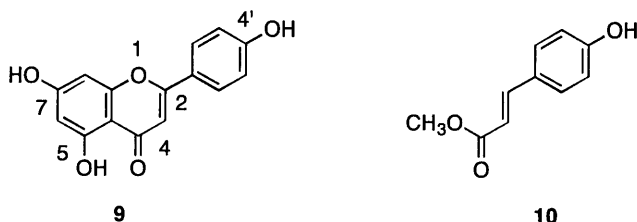
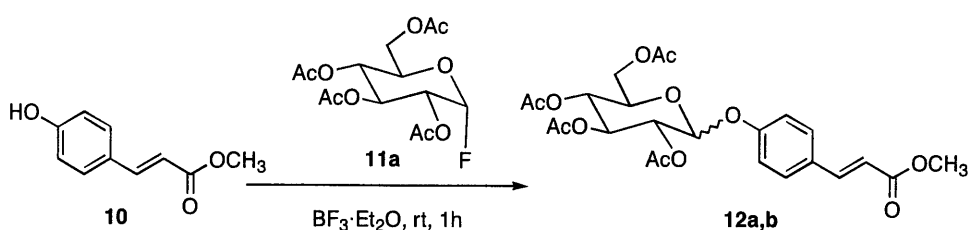


図 12. アピゲニン(9)へのグルコシル化反応のためのモデル化合物

表 2. *p*-クマル酸メチル(**10**)へのグルコシル化反応



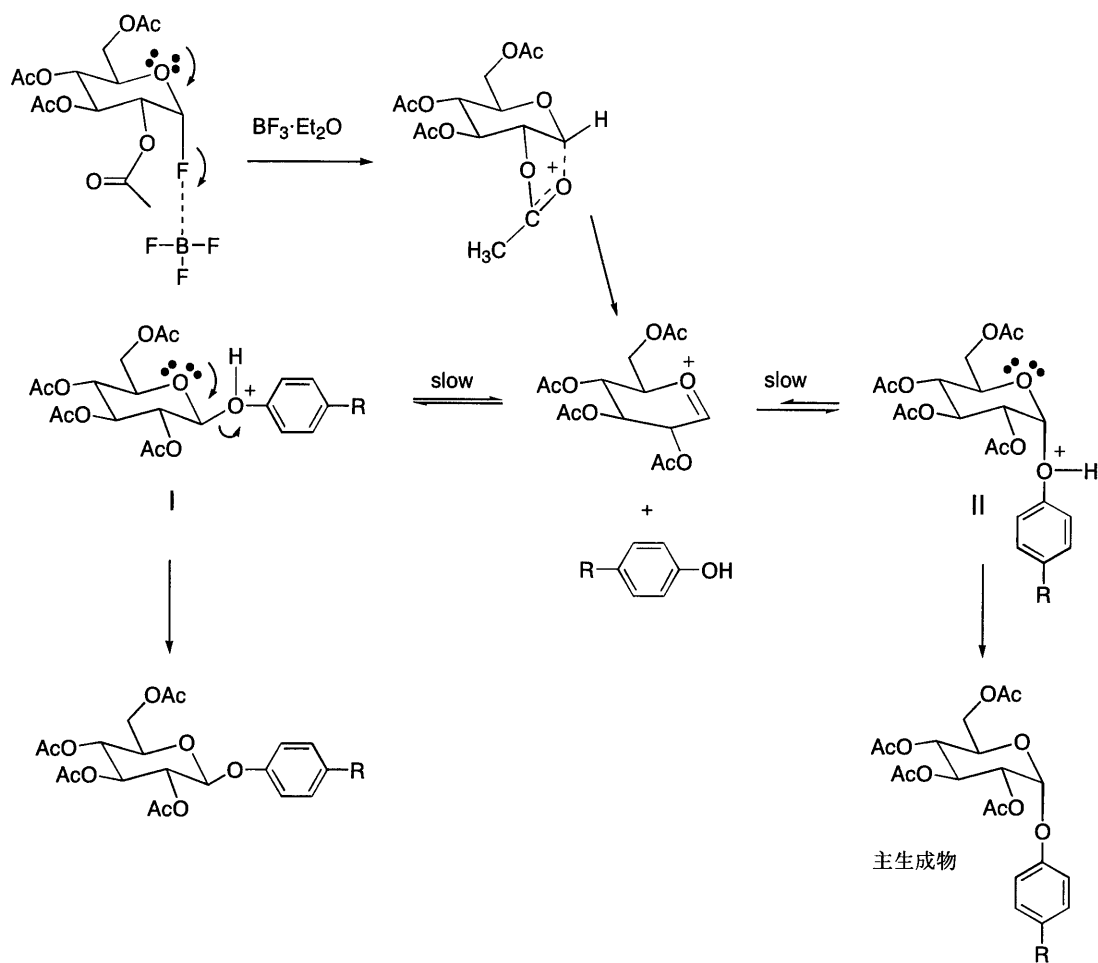
番号	塩基	溶媒	収率 (%) ^a	α/β ^b
1	none	CH_3CN	37	79/21
2	TMG	CH_3CN	68	5/95
3	2,6-ルチジン	CH_3CN	32	7/93
4	DTBMP	CH_3CN	80	4/96
5	DTBMP	CH_2Cl_2	92	6/94

^a 単離収率

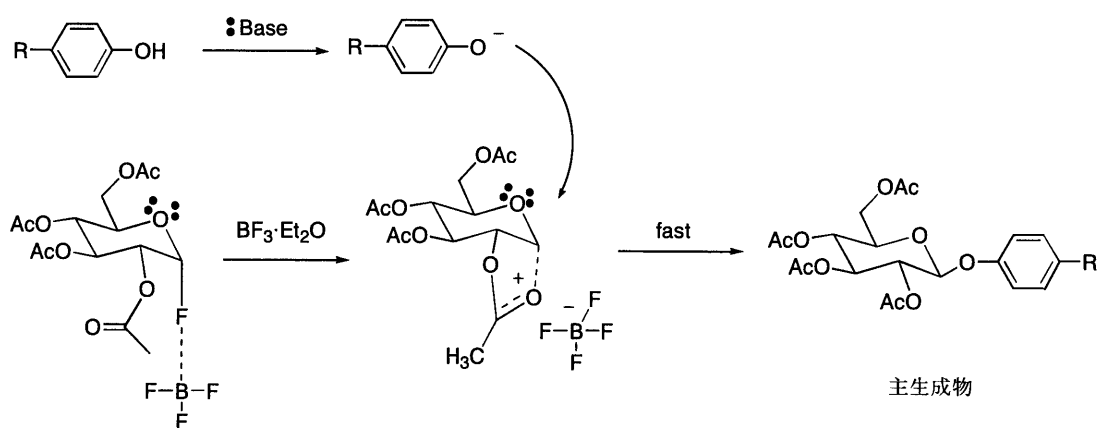
^b α/β の比は ^1H NMR または単離収率により決定した

まず、 CH_3CN 中で **10** とアセチルフッ化糖 **11a** に活性化剤として $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いてグルコシル化反応を行い、収率 37% ($\alpha/\beta = 79:21$)のグルコシル混合物 **12** を得た(表 2、番号 1)。2 位のアセチル基の隣接関与が期待されるにもかかわらず α 体が優先的に生成した。これは、アセチルフッ化糖 **11a** が $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ により活性化されて生成したオキソニウムカチオンにフェノールが、攻撃してできた中間体 I と II が平衡状態にあり熱力学的に安定な α 体が優先的に生成したためと考えられる(スキーム 12)。

次に、山口らのアセチルフッ化糖に CH_3CN 中で活性化剤として $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と TMG の組み合わせを用いるグルコシル化反応³⁷⁾を適用したところ、収率 68% ($\alpha/\beta = 5:95$)で **12** が得られ、収率及び β 選択性が共に向上した(表 2、番号 2)。ルイス酸と立体的に嵩高いアミン塩基を活性化剤として用いることによ



スキーム 12. アミン塩基非存在下でのアセチルフッ化糖によるフェノールのグルコシル化反応



スキーム 13. アミン塩基存在下でのアセチルフッ化糖によるフェノールのグルコシル化反応

り、 α/β の選択性が、逆転して熱力学的に有利な α 体から速度論的に有利な生成物である β 体が優先し、収率も向上した。

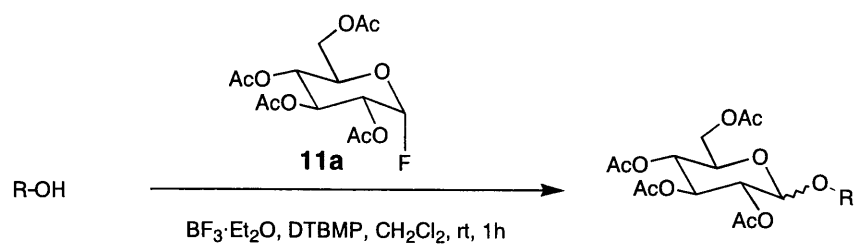
アミン塩基の添加は、フェノールのプロトンを捕捉して裸のアニオンを生成させる。これにより、フェノールの求核性が著しく向上するため速度論的に有利な β 体が優先して得られたと考えられる(スキーム 13)。

2,6-ルチジンを用いたときには、アミン塩基を加えなかったときと同程度まで収率が低下した(表 2、番号 3)。これは、2,6-ルチジンが立体的に小さいアミン塩基であり容易に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と塩を形成するためと考えられる。ルイス酸と相互作用しない塩基を用いることが重要であることが分かった。 CsF 、 K_2CO_3 などの無機塩を用いた場合、ルイス酸との相互作用はほとんどないと考えられるが、反応は阻害されることが山口らにより報告されている³⁷⁾。

立体的に小さいアミン塩基を用いた場合には、アミン塩基とルイス酸が塩を形成することよりルイス酸が不活性化されて収率は低下したが、グルコシド結合は β 優先であった。これは、フェノールの脱プロトン化とフッ化糖の活性化も部分的に進行し、生成したフェノラートは、素速く活性化された糖と速やかに結合したことによると考えられる。このことから、アミン塩基を添加すると速度論的に有利となり、その立体的な嵩高さに関係なく β 選択的にグルコシル化が進行することが分かった。

11a を用いて CH_3CN 中で DTBMP ³⁸⁾ と $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ でグルコシル化を行ったところ、**TMG** を用いた場合に比べ立体選択性はほぼ同程度であったが、収率の向上が認められた(表 2、番号 4)。これは、 DTBMP が非常に立体的に嵩高い塩基でありルイス酸との相互作用しなかったので収率が向上したと考えられる。溶媒の CH_3CN を無極性溶媒の CH_2Cl_2 に代えて反応を行ったところさらに収率が向上し、グルコシル体を収率 92%で得た(表 2、番号 5)。

表 3. 活性化剤にBF₃·Et₂O/DTBMPを用いるβ-選択的グルコシル化反応



番号	基質	グルコシル体	収率 (%) ^a	α/β ^b
1	<p>13</p>	19	98	β
2	<p>14</p>	20	91	β
3	<p>15</p>	—	0	—
4	<p>16</p>	21	93	β
5	<p>17</p>	22	98	β
6	<p>6</p>	23a,b	96	17/83
7	<p>18</p>	24a,b	96	7/93

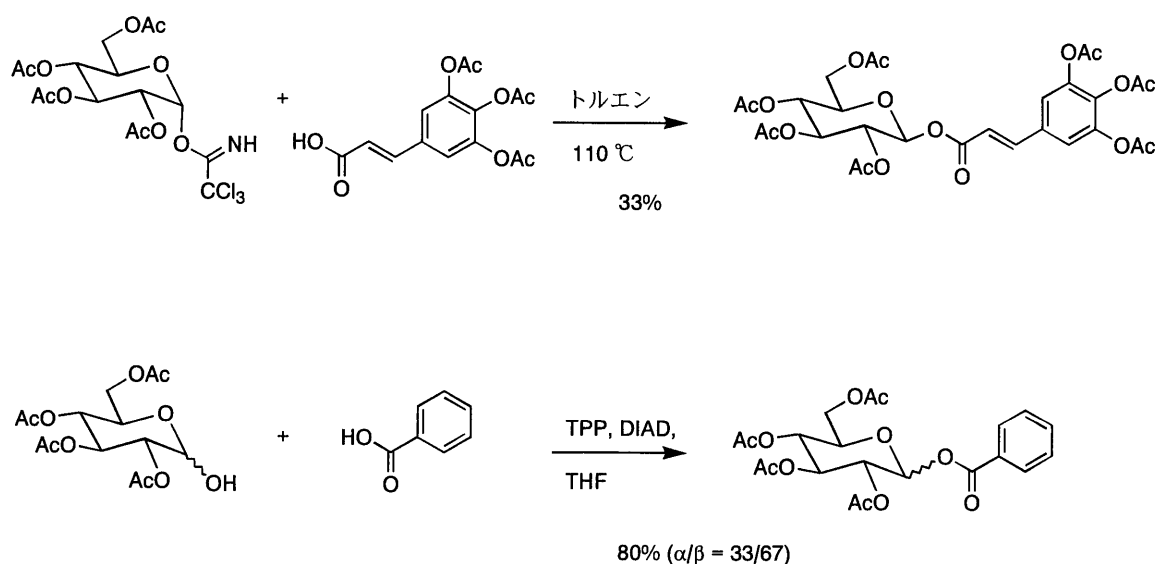
^a 単離収率。

^b α/β の比は ¹H NMR または単離収率により決定した。

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と DTBMP の組み合わせによるアセチルフッ化糖 **11a** のグルコシル化反応の一般性を確かめるために種々のフェノールを用いてグルコシル化反応を行った(表 3)。電子供与基を持つフェノール **13**、**14**、**16** は、いずれも定量的に β 体のみが得られた。また、電子吸引基を持つフェノール **6**、**18** の場合も定量的に高 β 選択的でグルコシル体が得られ、芳香環に電子吸引基を持つ求核性の低いフェノールでも β 選択的に高収率で反応することが分かった。しかし、非常に立体的に嵩高いフェノールである 2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール(**15**)のグルコシル化は、全く起こらなかった(表 3、番号 3)

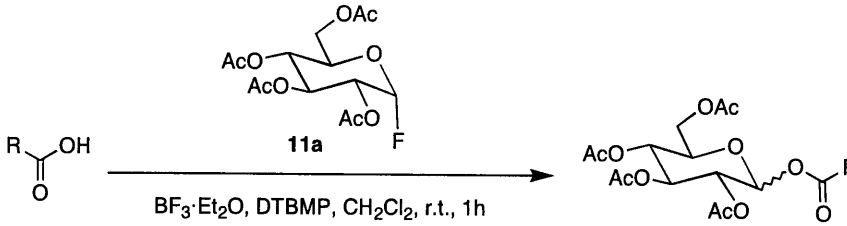
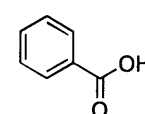
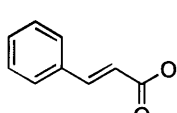
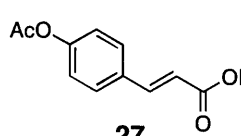
2-3. カルボン酸のグルコシルエステル化反応の開発

カルボン酸のグルコシルエステルも植物の二次代謝物などとして広く天然に存在している。これらのエステル体は、イミデート法³⁹⁾や光延反応⁴⁰⁾によって合成された例がある。しかし、収率が悪かったり立体選択性が低いなどの問題がある場合があ



スキーム 14. カルボン酸のグルコシルエステル化

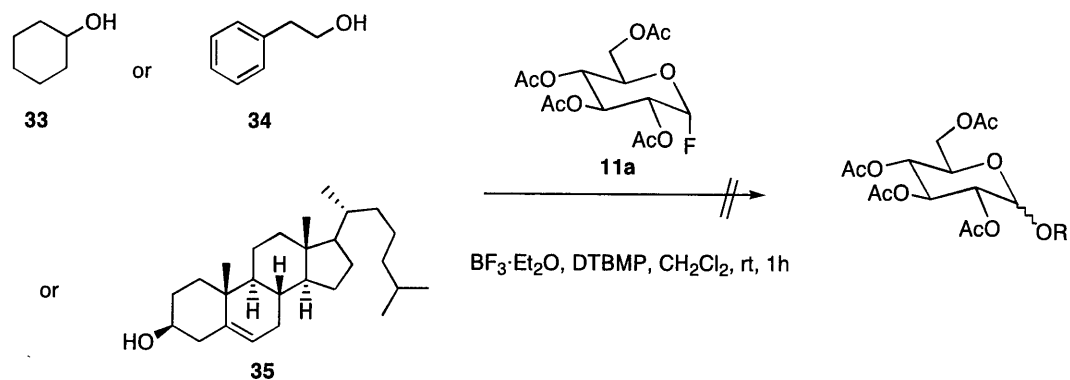
表 4. 活性化剤に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ / DTBMP を用いるカルボン酸の β -選択的
グルコシルエステル化反応

				
番号	基質	グルコシル体	収率 (%) ^a	α/β ^b
1	 25	29a,b	73	6/94
2	 26	30	71	β
3	 27	31	67	β
4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ 28	32	62	β

^a 単離収率。

^b α/β の比は $^1\text{H NMR}$ または単離収率により決定した。

り、高収率かつ高立体選択的なグルコシルエステル化反応の開発が望まれていた(スキーム 14)。カルボン酸のグルコシル化反応もアミン塩基を用いて前述したようにカルボン酸のアニオン化によって効率よく反応が進行するものと考えた。 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と DTBMP を組み合わせアセチルフッ化糖を用いカルボン酸のグルコシル化反応を行った。表 4 に示すようにいずれも高収率で、高 β 選択的にグルコシル体を得ることがで



スキーム 15. 飽和脂肪族アルコールのグルコシル化

きた。

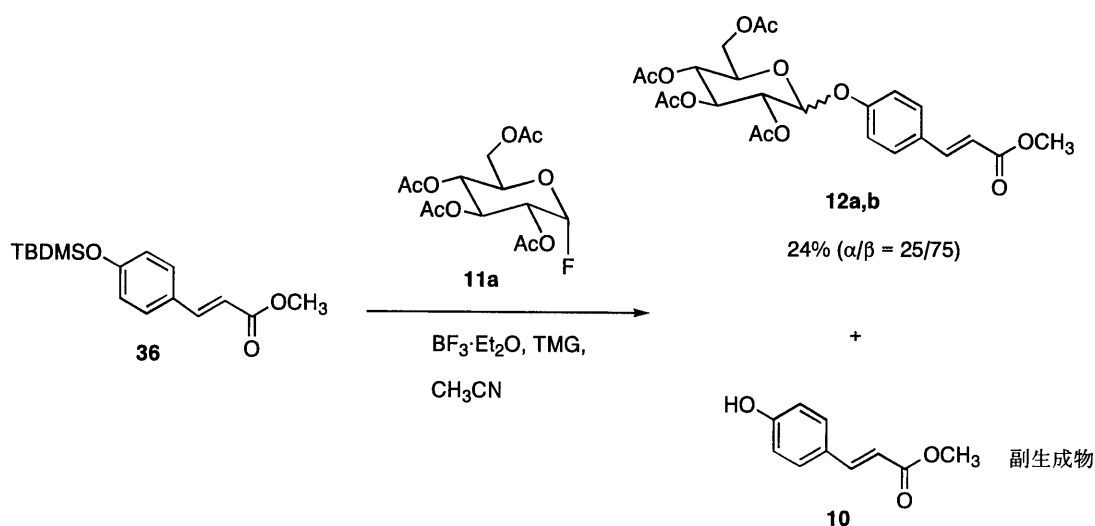
シクロヘキサノール(33)や β -フェネチルアルコール(34)及びコレステロール(35)を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と DTBMP によるアセチルフッ化糖 11a のグルコシル化反応に適応したが、反応は全く進行せずグルコシル体を得ることができなかった(スキーム 15)。これは、中性のアルコールと区別して酸性のヒドロキシル基をグルコシル化できることを示している。

アセチルフッ化糖を DTBMP と $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ で活性化することにより、フェノールやカルボン酸のグルコシルエステル化反応が、円滑に進行することを見出し、従来のグルコシル化反応では困難であった電子吸引基を持つ求核性の低いフェノールでも β 選択的かつ高収率でグルコシル化が実現可能となった。

第3章 酸性ヒドロキシ基のシリル及びアセチル保護体の選択的脱保護反応

3-1. はじめに

シリル基やアセチル基は、ヒドロキシ基の保護基として最も汎用され、フラボンなどのポリフェノールや複雑な天然化合物合成においても多用されている⁴¹。
 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と TMG の活性化剤による山口らのグルコシル化反応³⁷を検討していた際に、 CH_3CN 中で TBDMS 化したフェノール **36** に TMG を加えるとシリル基が脱離することを見い出した(スキーム 16)⁴²。一般に、アミン塩基でシリル基は、脱離しないとされており、ヒドロキシ基のうちでフェノールのシリル基のみを選択的に脱保護できる方法論が開発できれば、有用な有機合成化学の手法になるはずである⁴³。この実験結果を基にシリル基の選択的脱保護法⁴⁴⁻⁴⁷の開発を行い、さらに、この方法論を発展させて、アシル基の選択的脱保護法⁴⁸も見つけた。



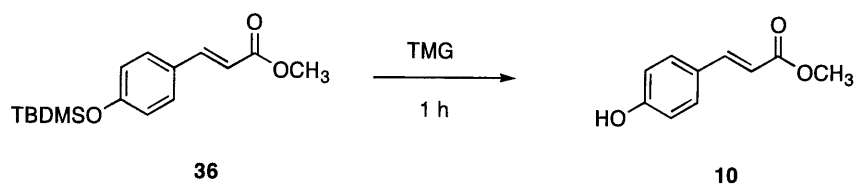
スキーム 16. TMGによるシリル基の脱離反応

3-2. フェノールのシリル基の脱保護

Si-O 結合は、 Et_3N 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、ピリジン、コリジンといったアミン塩基を作用させても開裂することはなく安定に存在する。実際、 CH_3CN 中これらのアミン塩基存在下で **36** は、シリル基が、脱離することなく安定に存在した。**36** をモデル化合物に選び反応時間を 1 時間に固定して TMG を 1 当量用いたシリル基の脱保護反応について検討した。室温で DMF、DMSO、 CH_3CN のような極性溶媒中では、脱離は円滑に進行するが(表 5、番号 5,6,9)、無極性溶媒の CH_2Cl_2 やトルエンでは全く脱離が起らなかった(表 5、番号 1,2)。THF を溶媒に用いた際には、痕跡程度の脱保護体 **10** を得た(表 5、番号 3)。プロトン性溶媒である CH_3OH を用いた時には、44%の収率で脱保護体 **10** を得た(表 5、番号 4)。 CH_3CN を溶媒に用いたときが最も収率が高かった。(表 5、番号 9)。反応温度と加える TMG の当量比を調べたところ、反応温度が 50 °C、溶媒が CH_3CN 、TMG の当量が 4 当量、反応時間が 1 時間の反応条件で定量的に脱シリル化が起こった(表 5、番号 14)。

この TMG によるシリル基の新規脱保護法の一般性と適用限界を検討した。シリルエーテル **36**、**37-41**、**45** は、 CH_3CN を溶媒に用いて TMG を加えることで定量的に脱保護された(表 5、番号 14、表 6、番号 1-5,9)。TBDMS より嵩高い TBDPS エーテル **37** でも反応は定量的に進行した。アセチル基は、アミン塩基によって脱離されることがあるが⁴⁹、**45** ではアセチル基に影響を与えることなく選択的にシリル基を除去できた。一方、電子供与基を持つ **39** は **38** や電子吸引基を持つ **36** と比較して極めて反応の進行が遅かったが、TMG の量を増やし反応時間を延長することで反応を完結させることができた(表 6、番号 3)。すなわち、より酸性度の高いフェノール性ヒドロキシル基のシリルエーテルの方が脱保護が容易に起こることが分かった。飽和脂肪族のア

表 5. TMGによる**36**の脱シリル化反応



番号	溶媒	TMG (equiv)	温度 (°C)	収率 (%) ^{a,b}
1	CH ₂ Cl ₂	1	r.t.	未反応
2	toluene	1	r.t.	未反応
3	THF	1	r.t.	痕跡程度
4	CH ₃ OH	1	r.t.	44
5	DMF	1	r.t.	69
6	DMSO	1	r.t.	67
7	CH ₃ CN	0.1	r.t.	66 (25) ^c 69 (21) ^d
8	CH ₃ CN	0.1	50	87 (4) ^e
9	CH ₃ CN	1	r.t.	72
10	CH ₃ CN	2	r.t.	75
11	CH ₃ CN	4	r.t.	78
12	CH ₃ CN	1	50	78
13	CH ₃ CN	2	50	83
14	CH ₃ CN	4	50	92

^a 単離収率。

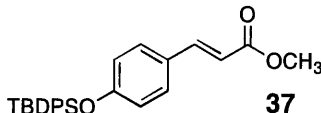
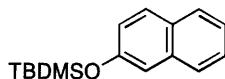
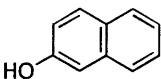
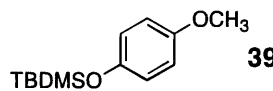
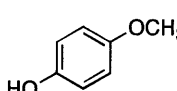
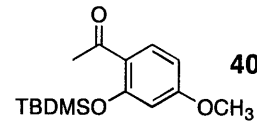
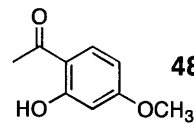

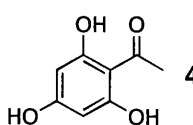
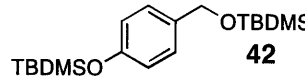
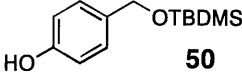
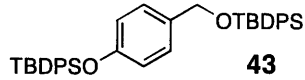
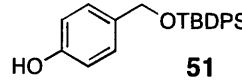
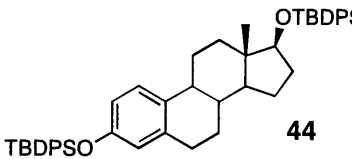
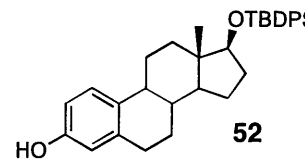
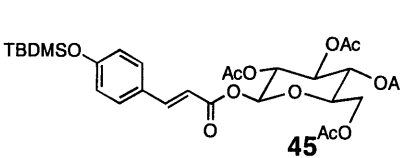
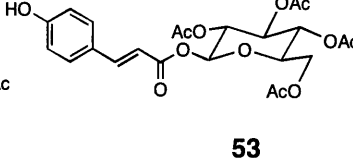
^b カッコ内の値は、原料の回収収率。

^c 反応時間は、13時間行った。

^d 反応は、水2当量の存在下で13時間行った。

^e 反応は、水2当量の存在下で8時間行った。

表 6. TMGを用いた様々なフェノール性水酸基のシリルエーテルの選択的脱シリル化反応

$\text{Ar-OR} \xrightarrow[\text{50 } ^\circ\text{C, 1 h}]{\text{TMG (4 equiv), CH}_3\text{CN}} \text{Ar-OH}$			
R = TBDMS, TBDPS			
番号	基質	生成物	収率 (%) ^{a,b}
1	 37	10	94
2	 38	 46	38 (53) ^c 69 (20) ^d 85 (5) ^e 93
3	 39	 47	32 (46) 51 (27) ^f 78 (3) ^{f,g} 81 (0) ^{f,h}
4	 40	 48	52 90 ⁱ
5	 41	 49	92 ^j
6	 42	 50	71
7	 43	 51	84
8	 44	 52	痕跡程度 ^k 92 ^f
9	 45	 53	84

^a 単離収率。 ^b カッコ内の値は、原料の回収率。 ^c 反応は、TMGを0.1当量を用いて13時間行った。

^d 反応は、TMGを0.1当量を用いて水2当量の存在下で13時間行った。

^e 反応は、TMGを0.1当量を用いて水2当量の存在下で24時間行った。

^f 溶媒は、TMG/CH₃CN = 1/1 (v/v)を用いた。 ^g 反応は、4時間行った。

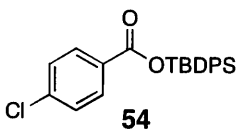
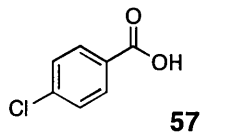
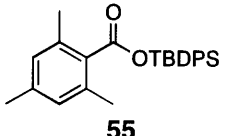
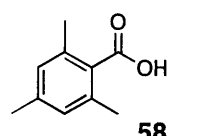
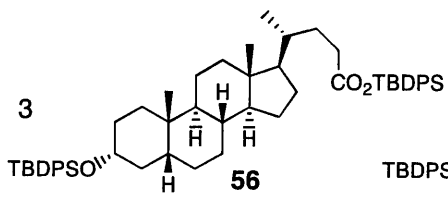
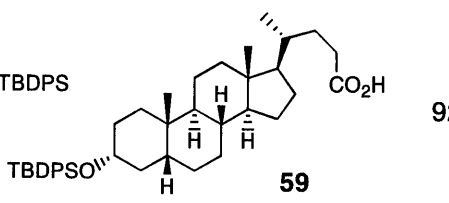
^h 反応は、49時間行った。 ⁱ 反応は、室温で20分を行った。 ^j TMGは、12当量用いた。

^k 溶媒は、THF/CH₃CN = 1/1 (v/v)を用いた。

ルコールのシリル基には、全く影響を与えなかったので、分子内の飽和脂肪族アルコールとフェノール性ヒドロキシル基がシリル化された化合物を用いて本反応の選択性を調べた。ジシリルエーテル **42**、**43** 及び **44** に CH₃CN 中で TMG を作用させるところフェノール性ヒドロキシル基のシリル基のみが除去された(表 6、番号 6,7,8)。DTBMP で保護されたフェノール性ヒドロキシル基の選択的脱保護は、**43** 及び **44** の選択的脱シリル化が初めての成功例であった⁴⁴⁻⁴⁷。TMG は、フェノール性ヒドロキシル基のシリル保護基の選択的除去には、極めて有効であることが分かった。

3-3. カルボン酸のシリル基の脱保護

表 7. TMGを用いた様々なシリルエステルの選択的脱シリル化反応

$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OTBDPS} \xrightarrow[50\text{ }^{\circ}\text{C}, 1\text{ h}]{\text{TMG (4 equiv), CH}_3\text{CN}} \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$			
番号	基質	生成物	収率 (%) ^a
1	 54	 57	91
2	 55	 58	92
3	 56	 59	92 ^b

^a 単離収率。

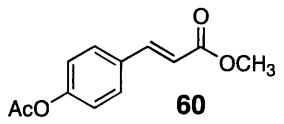
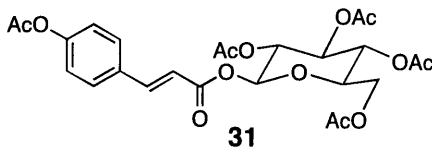
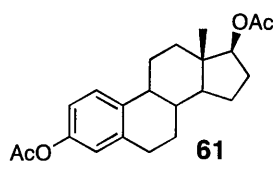
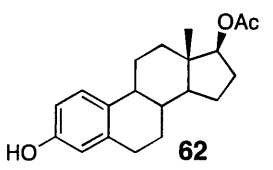
^b 溶媒は、THF/CH₃CN = 1/1 (v/v)を用いた。

酸性度が高いヒドロキシ基のシリル保護基ほど脱離が容易であったことから、カルボン酸のシリルエステルのシリル基の除去にも有効であると考えた。TMG によって DTBMP エステル **54** 及び **55** は定量的にカルボン酸を与えた。(表 7、番号 1,2)。また、**56** では、シリルエステルのみが選択的に脱シリル化された(表 7、番号 3)。

3-4. フェノールのアセチル基の脱保護

フェノール性ヒドロキシ基のアセチル基が、TMG によって脱保護できるかどうかをさらに検討した。**60** の脱アセチル化は、定量的に進行した(表 8、番号 1)。一方、化合物 **45** の脱アセチル化は、全く進行しなかった(表 6、番号 9)。そこで、選択的脱アセチル化を期待して、分子内にフェノールと飽和脂肪族アルコールのアセチル体を

表 8. TMGを用いた様々なフェノール性水酸基のアセチル体の選択的脱アセチル化反応

$\text{Ar-OAc} \xrightarrow[50\text{ }^{\circ}\text{C}, 1\text{ h}]{\text{TMG (4 equiv), CH}_3\text{CN}} \text{Ar-OH}$			
番号	基質	生成物	収率 (%) ^a
1	 60	10	92
2	 31	53	81
3	 61	 62	痕跡程度 83 ^b

^a 単離収率。

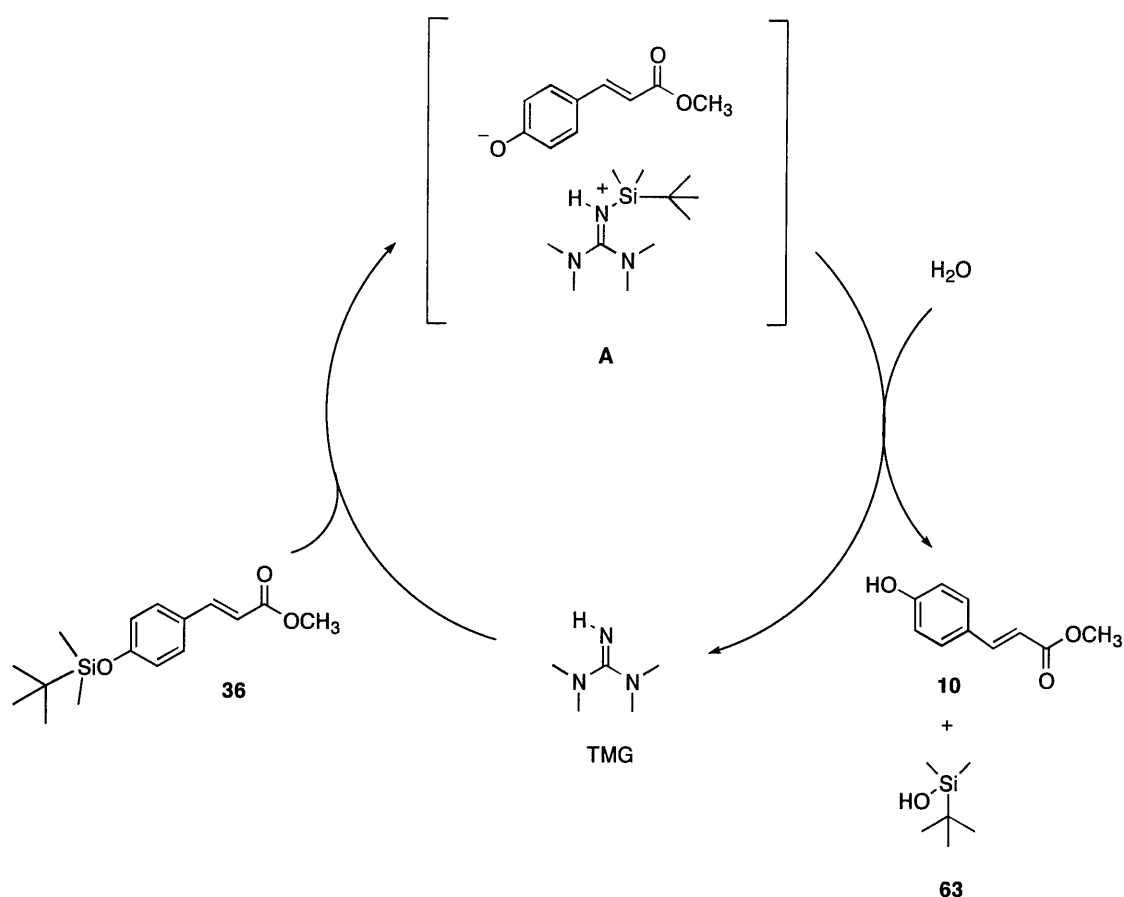
^b 溶媒は、THF/CH₃CN = 1/1 (v/v)を用いた。

持つ **31** 及び **61** にこの反応を適応した。予想通り、飽和脂肪族アルコールのアセチル基は、影響を受けることなくフェノール性のアセチル基のみ除去できた(表 8、番号 2,3)。TMG は、フェノール性ヒドロキシル基のアセチル基の選択的脱保護に極めて有効であることが分かった。

3-5. TMG による脱シリル反応の反応機構

TMG による脱保護反応の反応機構の解明を $^1\text{H NMR}$ によって行った。室温で、TMG を入れた CD_3CN 溶液中の TMG のメチル基の化学シフトと **36** と TMG を 1:1 の比率で混合した直後の CD_3CN 溶液中の TMG のメチル基のシフト値を比較すると、後者の方が、0.07 ppm 低磁場シフトしていた。このことから、TMG の窒素原子がカチオンになっていることが示唆される。一方、**36** のベンゼン環の化学シフトは、**10** と比較して 0.18 ppm 高磁場シフトしていた。このことは、フェノールが、アニオンになっていることを示唆している。また、反応時間が進むにつれて、これらのシグナルは消失した。これは中間体の TMG のアンモニウム塩のプロトンがフェノレートに徐々に移動するために消失したものと考えられる。これらの結果から、まず TMG がシリル基に求核攻撃⁵⁰してスキーム 17 に示すような中間体 A が反応系内に生成してシリル基の脱離が進行するものと考えることができる。

反応系内に水を添加することで、TMG が再生して触媒サイクルが成立すると考えた。**36** の脱シリル反応で、反応時間が 13 時間、室温で 0.1 当量の TMG を用いて水を 2 当量加えた場合と加えない場合で比較した。水の添加による収率の向上は認められなかった(表 5、番号 7)が、温度を 50°C まで加温することにより、8 時間で反応がほぼ完結した。(表 5、番号 8)。**38** を用いて再度水の添加による効果を検討した。**36** と比較して、水を



スキーム 17. TMGを用いた脱シリル化反応の推定反応機構

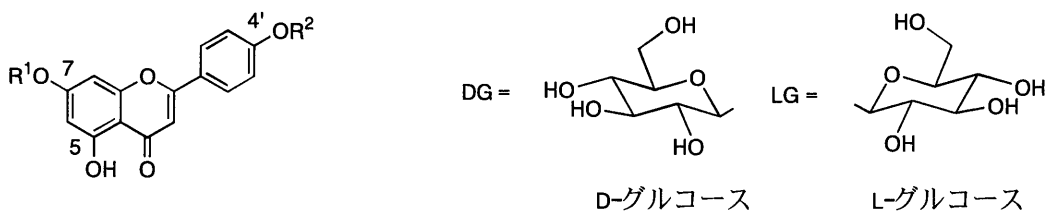
添加した場合としない場合で顕著な違いがあり、水を添加した方が、収率が高かった(表6、番号2)。反応時間を延ばすことでほとんど反応が完結することも分かった(表6、番号2)。以上のことから、反応系内に水を添加することで、スキーム17に示すような触媒サイクルが成立していることが明かとなった。

一般的に、Si-O 結合はアミン塩基により開裂しないが、CH₃CN を溶媒として TMG を作用させることでフェノール性シリルエーテルのみを選択的に開裂できることを見い出した。また、フェノールのアセチル基も脱保護できることを見い出した。この脱シリル化反応の機構では、TMG が、Si-O の Si を求核攻撃することにより中間体としてグアニジウム塩が形成されて進行することを ¹H NMR を用いて明らかにすることもできた。

第4章 アピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシドとその光学類縁体の合成

4-1. はじめに

アピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシド(**5a**)とその光学類縁体(**5b-d**, **72a-b**, **77a-b**)(図12)を合成するためには、光学異性体である L-グルコースと D-グルコースをアピゲニンの7位と4'位のフェノール性ヒドロキシル基に区別して導入する高効率な方法が必要であった。しかし、そのような合成法は報告されていなかった¹¹⁻¹⁶⁾。本研究では、市販され入手が容易な(±)ナリングニン(**64**)を出発原料として7位と4'位のヒドロキシル基に段階的に糖が導入可能な新たなフラボン配糖体の合成方法を開拓して、**5a**を初めて全合成し、その光学類縁体(**5b-d**, **72a-b**, **77a-b**)の合成も行った。



5a: R¹ = DG, R² = DG **72a:** R¹ = DG, R² = H

5b: R¹ = LG, R² = LG **72b:** R¹ = LG, R² = H

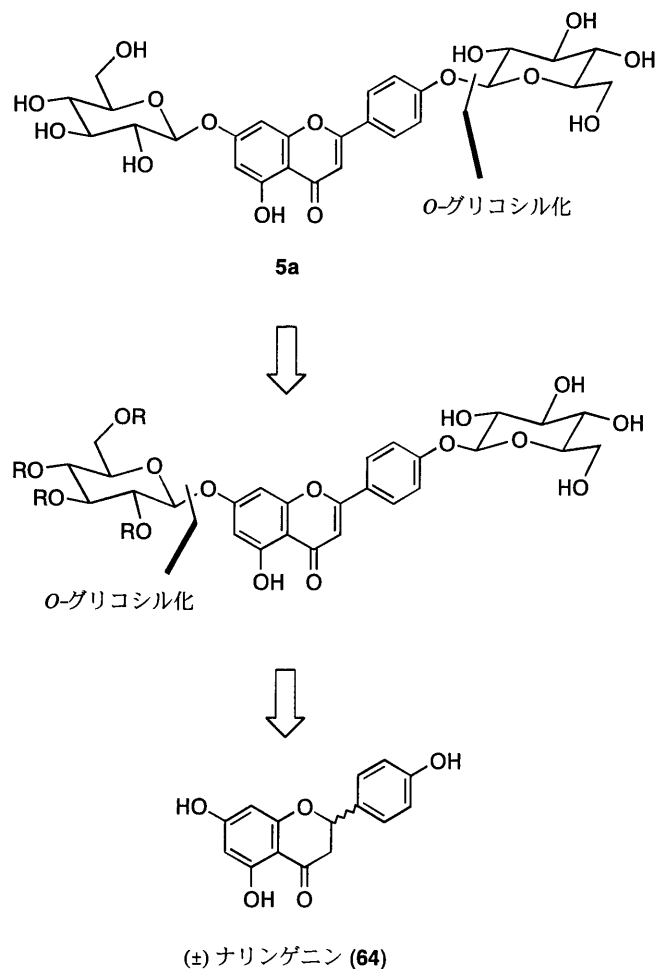
5c: R¹ = DG, R² = LG **77a:** R¹ = H, R² = DG

5d: R¹ = LG, R² = DG **77b:** R¹ = H, R² = LG

図 12. アピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシド (**5a**) とその光学類縁体の構造

4-2. アピゲニン 7,4'-ジ-*O*-β-D-グルコシドの合成

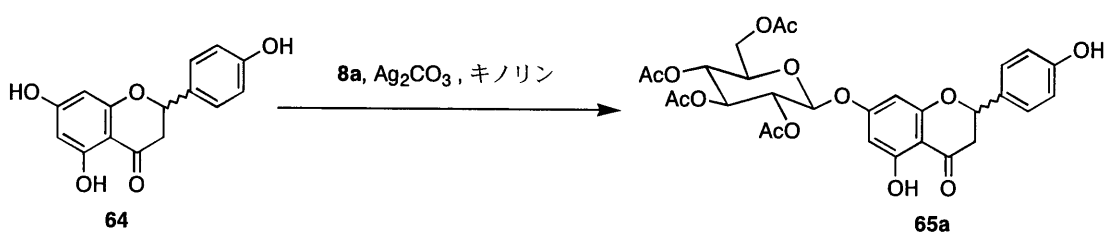
(±) ナリンゲニン(**64**)は、ポリフェノールであり極性が高いためイミデート法³²⁾やフッ素化法³³⁾などの通常用いられる無極性溶媒中で行うグルコシル化反応を **64** へ適用することは困難である。これらの方法を用いるには、フェノール性ヒドロキシル基を適当に保護して有機溶媒への溶解性を上げた後、グルコシル化反応を行わなければならない。本研究では、短段階合成が可能となる **64** への直接的なグルコシル化を基盤とした合成戦略を立案した(スキーム 18)。



スキーム 18. アピゲニン 7,4'-ジ-*O*-β-D-グルコシド(**5a**)の合成戦略

5a のグルコシル結合は全て β 結合であることから隣接関与が期待できる糖供与体として、アセチル糖を用いた。難溶性の(±) ナリンゲニン(**64**)のグリコシル化に極性溶媒を用いることのできる Koenigs-Knorr 法^{11d)}を応用した。7 位のフェノール性ヒドロキシル基への位置選択的グルコシル化は、4'位のヒドロキシル基の求核性が低いこと、5 位のヒドロキシル基はカルボニルとの非常に強い水素結合が存在することから糖供与体の当量を制限することで達成できるはずと考えた。

表 9. Koenigs-Knorr法によるナリンゲニン(**64**)の位置選択的グルコシル化反応

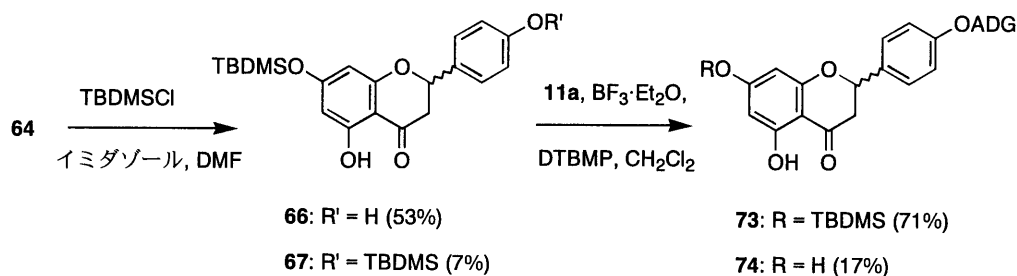


番号	8a (equiv)	Ag_2CO_3 (equiv)	収率(%)
1	1	1	48
2	1.5	1.5	80
3	2.2	2.2	80

(±) ナリンゲニン(**64**)をキノリン中、炭酸銀存在下アセチルブROM糖 **8a** を 1 当量用いて反応させたところ^{11d)}、立体及び位置選択的に 7 位にグリコシル化が進行し **65a** が収率 48%で得られた(表 9、番号 1)。**65a** は、2 位の立体の異なる分離困難なジアステレオマーであった。**8a** を 1.5 当量用いて反応させたところ収率は向上し 80%で得られた。しかし、過剰量の **8a** でも **65a** の収率はそれ以上は向上せず、4'位のグルコシル体も全く生成しなかった(表 9、番号 3)。単離した **65a** を同様の条件でグルコシル化

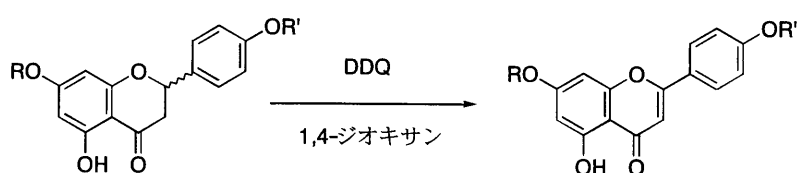
を試みても 4'位の配糖体は得られなかった。

母核のフラバノンからフラボンへの変換方法を検討するために、ナリンゲニンの TBDMS 保護体の 7-*O*-モノシリル体 **66** と 7,4'-ジ-*O*-シリル体 **67** を合成し、ナリンゲニンからアピゲニンへの DDQ による酸化的脱水素化反応⁵¹⁾を行った。DMF 中で 1 当量の TBDMSCl とイミダゾールを用いて **64** をシリル化することにより **66** と **67** を収率 53%と 7%でそれぞれ得た(スキーム 19)。この結果は、**64** のフェノール性ヒドロキシル基の求核性が、7-OH>>4'-OH>>5-OHであることを示す。**66** の DDQ による酸



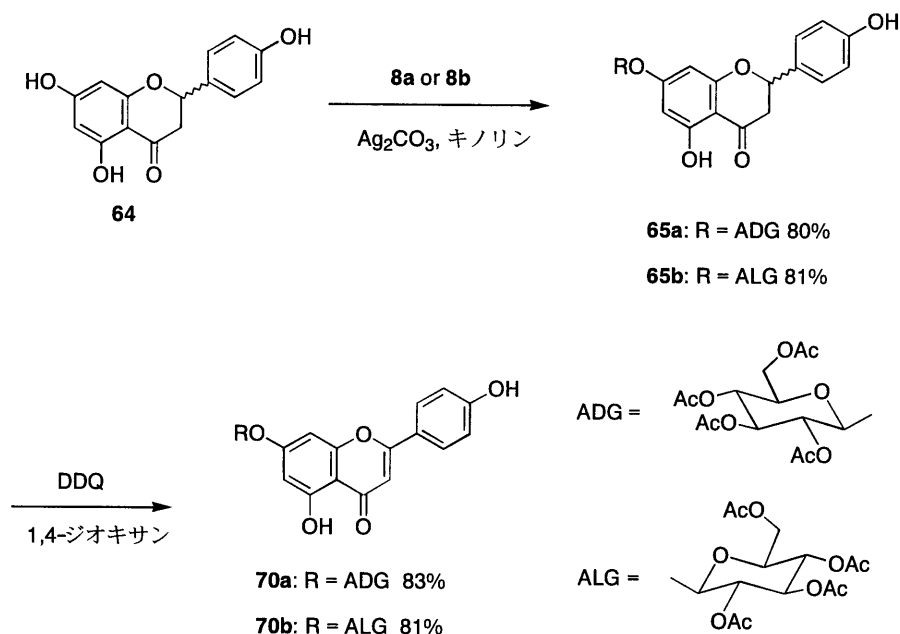
スキーム 19. ナリンゲニン 4'-*O*-β-D-グルコピラノシド(**73,74**)の合成

表 10. ナリンゲニンからアピゲニンへの変換



番号	R	R'	基質	生成物	収量 (%)
1	TBDMS	H	66	68	81
2	TBDMS	TBDMS	67	69	44
3	TBDMS	ADG	73	76a	9
4	H	ADG	74	75a	25

化的脱水素化ではアピゲニン **68** が収率 81% で得られた(表 10、番号 1)。一方、ジシリル体 **67** の場合は、44% と低収率であった(表 10、番号 2)。この結果、**5a** の合成では、ナリンゲニンからアピゲニン骨格への変換の後に 4' 位へのグルコシル化を行う必要があることが分かった。また、アピゲニンへの変換は、2 位のジアステレオ化を解消でき、生成物の解析と容易な分離が期待できた。以上のシリル体の実験を基に、配糖体 **65a** の DDQ による酸化的脱水素化反応⁵¹⁾を行い、収率 83% で単一化合物の **70a** を得た(スキーム 20)。

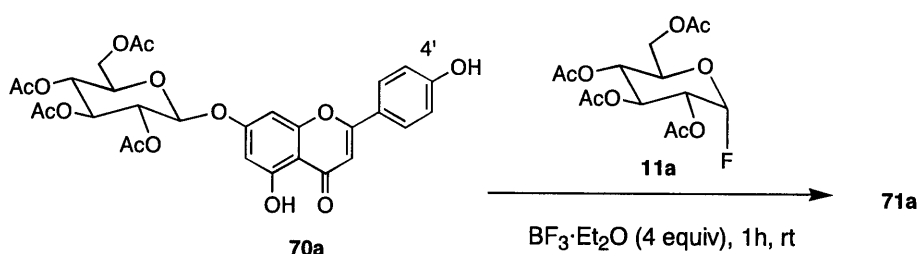


スキーム 20. アピゲニン 7-*O*-β-D-グルコピラノシド(**70a,b**)の合成

ルイス酸をプロモーターとして用いるグルコシル化反応^{32,33,37,52)}を **70a** の 4' 位へのグリコシル化に応用することにした。糖供与体には、隣接関与によるβ選択性を期待できるアセチル体を用いた。アピゲニン **70a** は無極性溶媒の CH₂Cl₂ や THF に不溶であったが、CH₃CN には溶解した⁵³⁾ので、イミデート法³²⁾やアセチルフッ化糖に Cp₂HfCl₂ /AgClO₄ を活性化剤に用いる方法^{52a)}やアセチルチオグリコシドに

NIS/TMSOTf を活性化剤に用いる方法^{52b)}を試みた。しかし、いずれもアピゲニンの4'位をグリコシル化することはできなかった。さらに、山口らの報告したアセチルフッ化糖に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と TMG を活性化剤として用いる方法³⁷⁾でも、4'位へのグリコシル化はできなかった(表 11、番号 1)。しかし、TMG を加えることで **70a** が CH_2Cl_2 中に溶けることが分かった。**70a** の4'位のグルコシル化に **11a** を用いて、ルイス酸とルイス塩基($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と DTBMP)によって活性化する第 2 章の方法論を適用することとした。1 当量のアセチルフッ化糖 **11a** と $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と DTBMP/TMG を用いてグルコシル化反応を行ったところ収率 30%で β -グルコシル体 **71a** を得た(表 11、番号 3)。 CH_2Cl_2 中、塩基の DTBMP を除いた場合(表 11、番号 2)には、グルコシル化反応は進行せず **71a** が生成しなかったので、DTBMP は、4'位のフェノール性ヒドロキシル基の求核性を上げる塩基として重要な役割を果たしていることが分かった²⁵⁾。

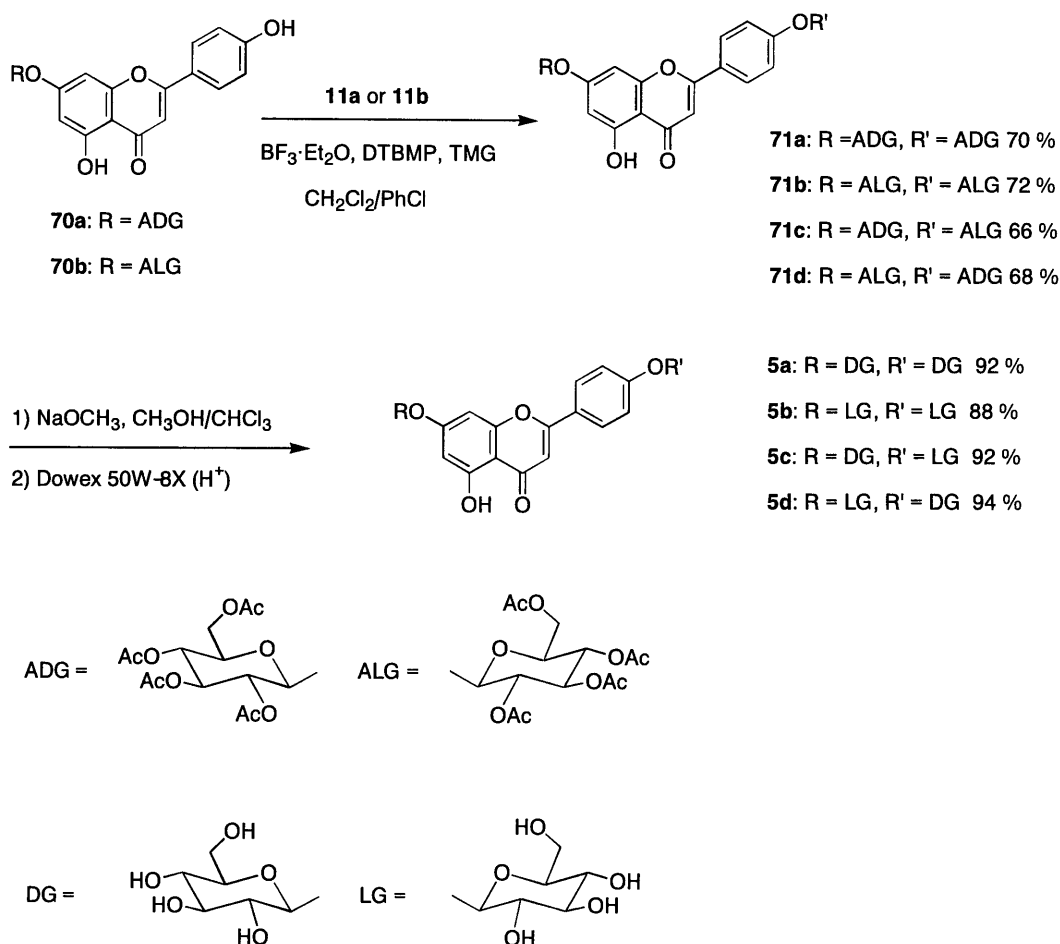
表 11. アピゲニン**70a**の4'-OHへのグルコシル化反応



番号	11a (equiv)	塩基 (equiv)	溶媒 (v/v)	収率 (%)
1	1	TMG (4)	CH_3CN	0 %
2	1	TMG (4)	CH_2Cl_2	0 %
3	1	DTBMP/TMG (4/1)	CH_2Cl_2	30 %
4	1	DTBMP/TMG (4/1)	$\text{PhCl} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6/1)	41 %
5	2	DTBMP / TMG (4/1)	$\text{PhCl} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6/1)	70 %

溶媒を検討した結果、6:1 の PhCl と CH₂Cl₂ との混合溶媒系を用いることで収率が向上した(表 11、番号 4)。さらに、アセチルフッ化糖 **11a** を 2 当量用いることにより 4'位へβ選択的に収率 70%で **71a** を得ることができた(表 11、番号 5)。

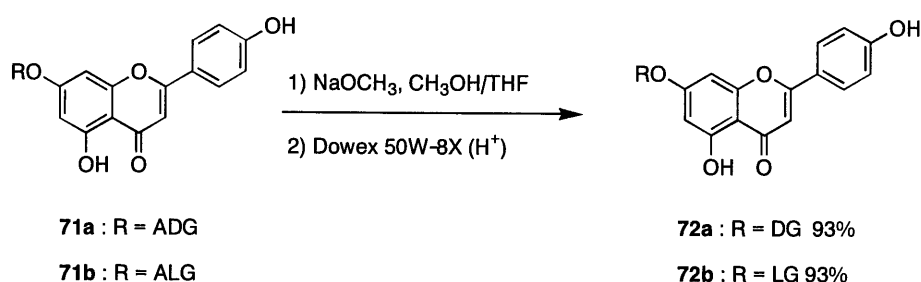
最後に、**71a** を NaOMe を用いて脱保護することにより目的の **5a** を収率 92%で得た(スキーム 21)。得られた **5a** は、武田らにより報告されている青色サルビアのフラボン成分であるアピゲニン 7,4'-ジ-*O*-β-D-グルコシド(**5a**)と ¹H-NMR スペクトル⁵⁵⁾が完全に一致し、**5a** の全合成を達成できた。



スキーム 21. アピゲニン 7,4'-ジ-*O*-β-D-グルコピラノシド(**5a-d**)の合成

4-3 アピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシドの光学類縁体の合成

アピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシドの光学類縁体(**5b-d**)は、D-又は L-グルコースを用いて **5a** と同様に合成した(スキーム 20,21)。また、アピゲニン 7-O-β-グルコシド(**72a-b**)は **71a-b** を脱保護することにより定量的に得られた(スキーム 22)。

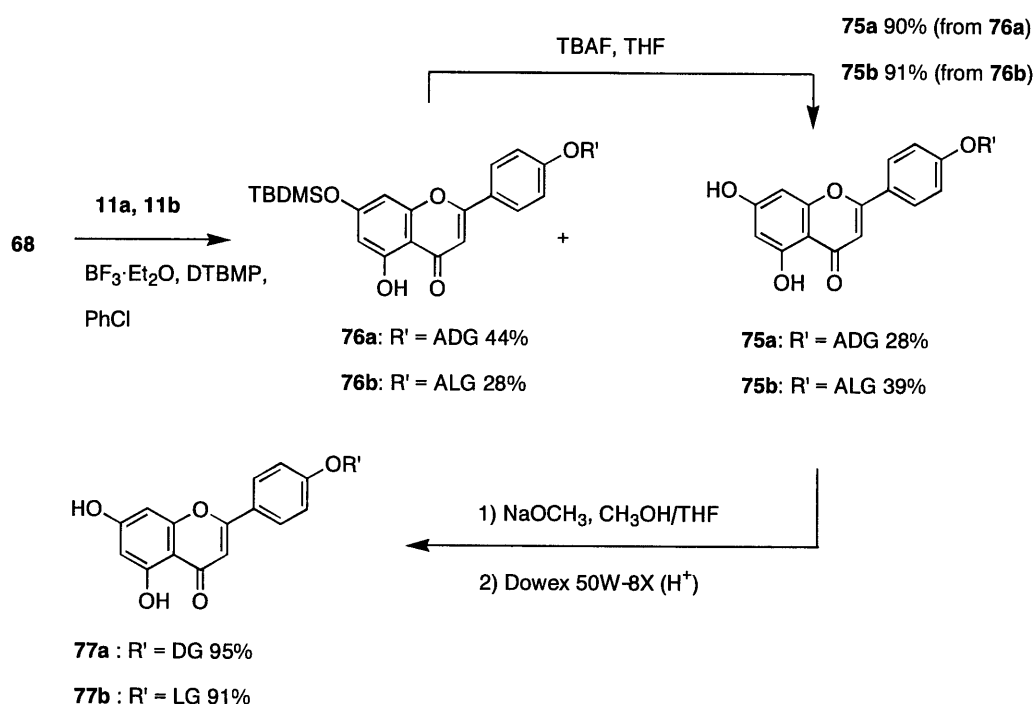


スキーム 22. **71a,b**の脱保護

4-4 アピゲニン 4'-O-β-グルコシドの合成

66 に BF₃·Et₂O と DTBMP 存在下でアセチルフッ化糖 **11a** を用いるグルコシル化反応²⁵を行ったところ、モノグルコシド **73** (71%)と脱シリル化したモノグルコシド **74** (17%)が得られた(スキーム 19)。7 位に遊離のヒドロキシル基のある **74** に DDQ 酸化を行った。しかし、得られたアピゲニン **75a** は 25%と低収率であった(表 10、番号 4)。7 位及び 4'位の両方のヒドロキシル基がシリル化された **73** に DDQ 酸化を試みたところ **76a** は、予想通り、9%と非常に低収率だった。表 10 の結果は、ナリンゲニンの DDQ 酸化は遊離のヒドロキシル基の位置と数が大きく影響していることを示しており、特に 4'位のヒドロキシル基が重要であることが分かった。従って、アピゲニン 4'-O-β-グルコシド(**77a,b**)は、ナリンゲニン **66** をアピゲニン **68** に変換した後にグルコ

シル化することにより合成した。**66** を脱水素化して得られたアピゲニン **68** とアセチルフッ化糖 **11a** の PhCl 溶媒に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と DTBMP を作用させてモノグルコシド **76a** と脱シリル化したモノグルコシド **75a** を得た。**76a** は TBAF により脱シリル化して **75a** に誘導した。最後に、**75a** を NaOCH_3 により脱保護して目的のアピゲニン 4'- O - β -D-グルコシド(**77a**)を得た。同様の合成方法で L-グルコースを用いて **77b** も合成した(スキーム 23)。



スキーム 23. アピゲニン 4'- O - β -D- と L-グルコピラノシド(**77a,b**).

アピゲニンの 4'位への高収率かつ β 選択的な直接 O -グルコシル化反応を見出すことによって、4 工程という短段階でアピゲニン 7,4'-ジ- O - β -D-グルコシド(**5a**)の合成を初めて達成できた。さらに、光学類縁体(**5b-d**, **72a-b**, **77a-b**)も非常に効率的に合成できた。アセチルフッ化糖 **11a** に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と DTBMP/TMG を用いるグルコシル化反応は、求核性の低いフェノール性ヒドロキシ基の β 選択的グルコシル化にきわめて有効で、広く配糖化ポリフェノール類の合成法にも応用可能な方法論として期待される。

第5章 フラボコンメリンとその光学類縁体の合成

5-1. はじめに

フラボコンメリン(**4a**)は、分子内の6位にC-グルコシドと4'位にO-グルコシドを持つフラボンの配糖体である(図13、スキーム24)。4'位へのO-グルコシル化は、既に第4章で述べたように、アセチルフッ化糖に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ とDTBMPを活性化剤として用いるグルコシル化反応で収率良く反応が進行すると予想できるので、**4a**の合成では、6-C-グルコシド結合の構築が最重点課題であった。C-グリコシルフラボンの合成例は、非常に少なく^{15,16)}効率的なC-グリコシルフラボンの合成法は確立されていなかった。6-C-グルコシルフラボンの合成例は、Schmidtら^{15a)}および熊沢ら^{16b,c)}の報告があるだけであり、その合成法も直截的ではなく環構築段階を伴う多段階なものであった。

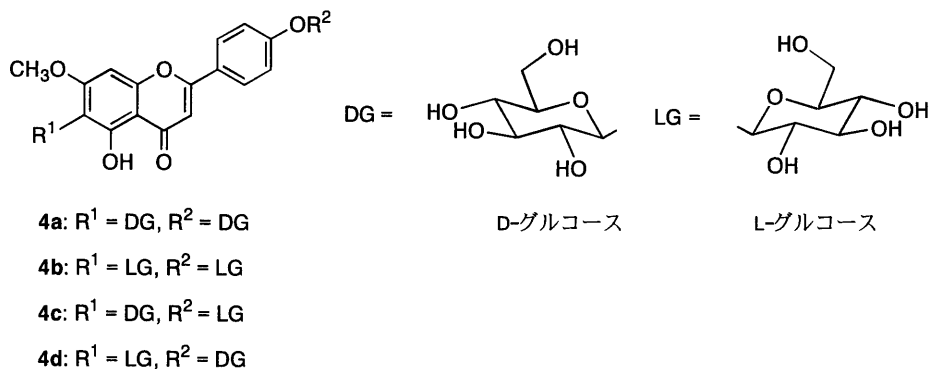
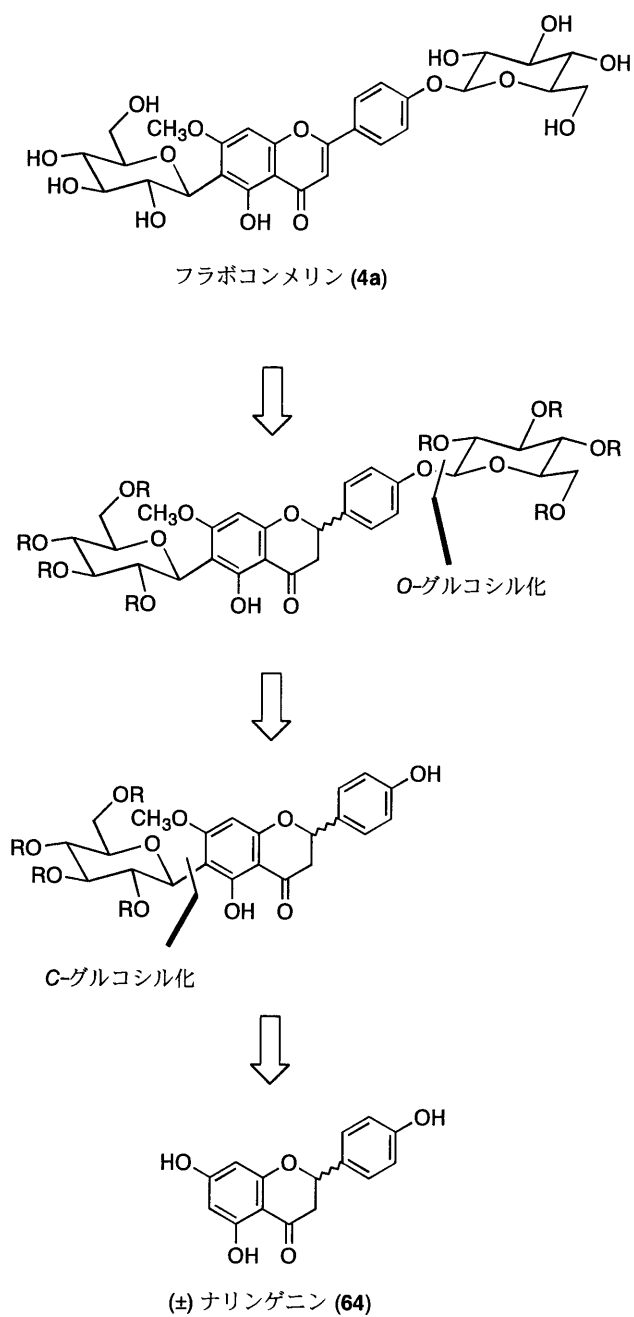


図13. フラボコンメリン (**4a**) とその光学類縁体の構造

6位と4'位にD又はL糖を持つ様々なフラボコンメリン光学類縁体(**4b-d**)(図13)を合成するためには、フラボノイド骨格へ直接C-グリコシル化を行うのがもっとも短工程で効率良い合成ルートとなるはずである。本研究では、フラボノイド骨格への直接

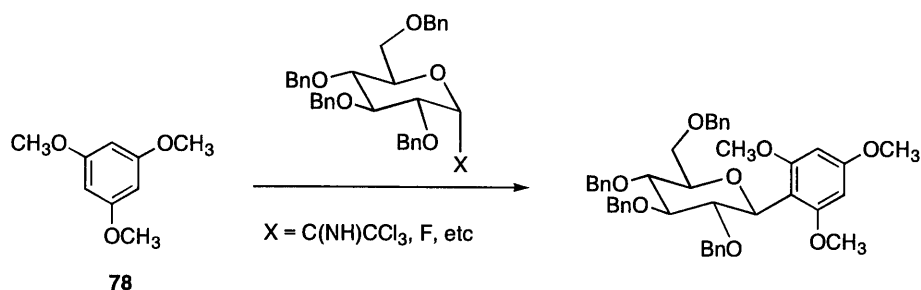
C-グリコシル化反応の検討を行って、6 位と 4' 位のフェノールに任意の糖を導入できる新たな合成方法(スキーム 24)を開拓した。これによって、フラボコンメリン(**4a**)の最初の全合成に成功した。さらに、その光学類縁体(**4b-d**)の合成も行った。



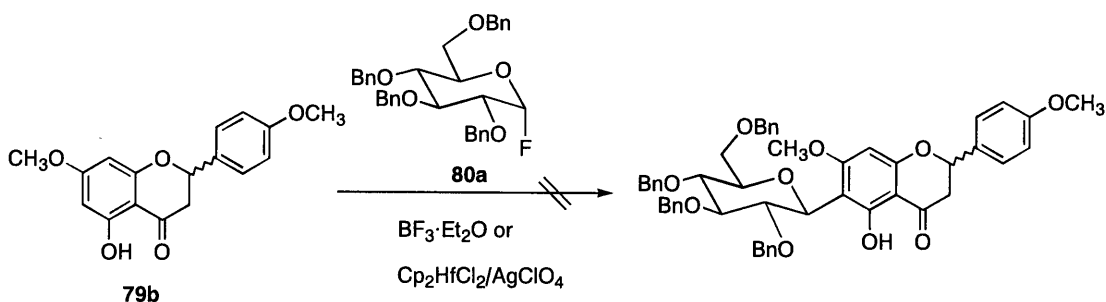
スキーム 24. フラボコンメリン (**4a**)の合成戦略

5-2. フラボコンメリンの合成

一般的に、芳香族化合物への C-グリコシル化導入反応は、基質依存性が高く、糖供与体⁵⁶⁾及び糖受容体⁵⁷⁾のデザインが非常に重要となる。1,3,5-トリメトキシベンゼン **78a** は電子的に非常に富んでいるためしばしば C-グリコシル化反応のモデル化合物として使われ、事実、収率良く C-グリコシル化が進行する⁵⁸⁾ (スキーム 25)。この際、糖供与体としては、反応性の高いベンジル化糖が用いられている^{56,58)}。

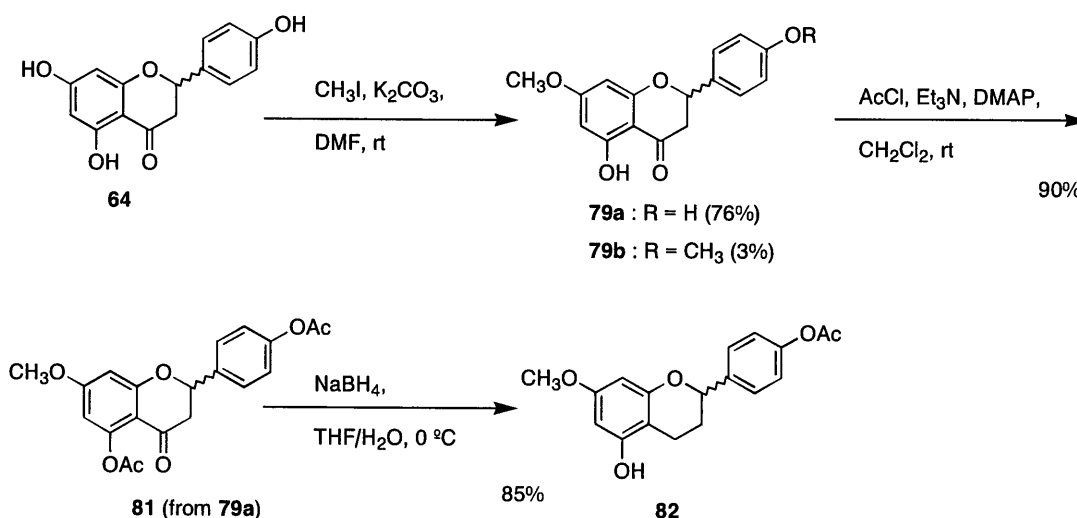


スキーム 25. トリメトキシベンゼンへのC-グリコシル化反応



スキーム 26. フラバノン **79b**へのC-グリコシル化の試み

(±) ナリンゲニン(**64**)と 1,3,5-トリメトキシベンゼン(**78**)の骨格の類似性に注目して、7,4'-*O*-ジメチルナリンゲニン(**79b**)を合成し、糖供与体に 2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-β-D-グルコピラノシルフルオリド(**80a**)を用いて *C*-グリコシル化反応を検討した。**79b**とベンジルフッ化糖 **80a** に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ⁵⁹⁾または $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$ ⁶⁰⁾を用いてグルコシル化反応を行ったが、全くグルコシル体を得ることができなかった(スキーム 26)。これは、5 位のカルボニル基があるため 6 位の電子密度が低下しているためと考えた⁶¹⁾。そこで、糖受容体にカルボニル基を除いたフラバンを用いて *C*-グリコシル化反応を検討した。

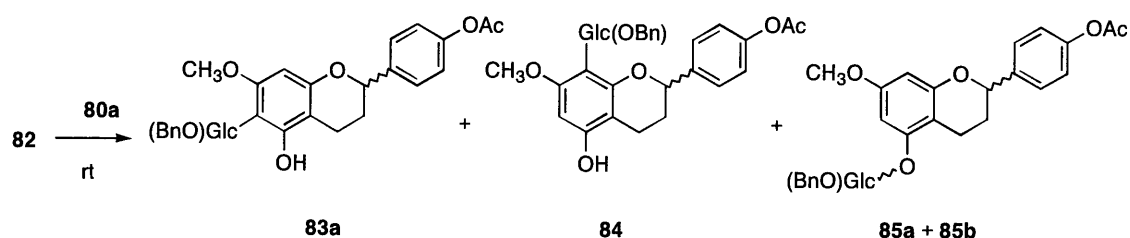


スキーム 27. フラバン **82**の合成.

(±) ナリンゲニン(**64**)に室温でDMF中炭酸カリウムとヨウ化メチルを用い、7位に位置選択的にメチル化を行い**79a**を収率76%、**79b**を収率3%で得た。**79a**にメタノール中で NaBH_4 を作用させたが、4位のケトンの還元体は全く得られなかった。これは6位のフェノール性ヒドロキシル基と4位のカルボニル基の間の強い水素結合のためである。そこで、5位及び4'位のヒドロキシル基をアセチル化しジアセタート体にして水素

結合を断ち切った後、還元を行った。**79a**をAcClとEt₃N及びDMAPでアセチル化したところ90%でジアセタート**81**が得られた。**81**に0°CでTHFと水の混合溶媒中NaBH₄を2当量作用させたところ、容易に還元が進行しフラバンのモノアセタート**82**を収率85%で得た⁶²⁾(スキーム27)。

表 12. フラバン**82**とベンジルフッ化糖**80a**のグルコシル化反応



番号	反応剤 (mol%)	MS	溶媒	収率 (%) ^b			
				83a ^c	84 ^c	85a ^d	85b ^e
1	BF ₃ ·Et ₂ O (100)	MS 5Å	CH ₂ Cl ₂	53	2	11	5
2 ^f	Cp ₂ HfCl ₂ (200) /AgClO ₄ (100)	MS 4Å	CH ₂ Cl ₂	39	6	8	6
3	BF ₃ ·Et ₂ O (20)	none	CH ₂ Cl ₂	21	1	5	2
4	BF ₃ ·Et ₂ O (20)	MS 4Å	CH ₂ Cl ₂	39	9	9	4
5	BF ₃ ·Et ₂ O (20)	MS 5Å	CH ₂ Cl ₂	56	7	13	6
6	BF ₃ ·Et ₂ O (20)	MS 5Å	CH ₃ CN	19	23	8	2
7	BF ₃ ·Et ₂ O (10)	MS 5Å	CH ₂ Cl ₂	49	9	11	5

^a全ての反応は、**80a**に対して2.0当量の**82**を用いて1.5時間反応した。

^b収率は、単離した**83a**と**84**と**85a**と**85b**の混合物の¹H NMRを基に決めた。

^cC-グルコシド**83a**と**84**は、 β 体のみを得た。

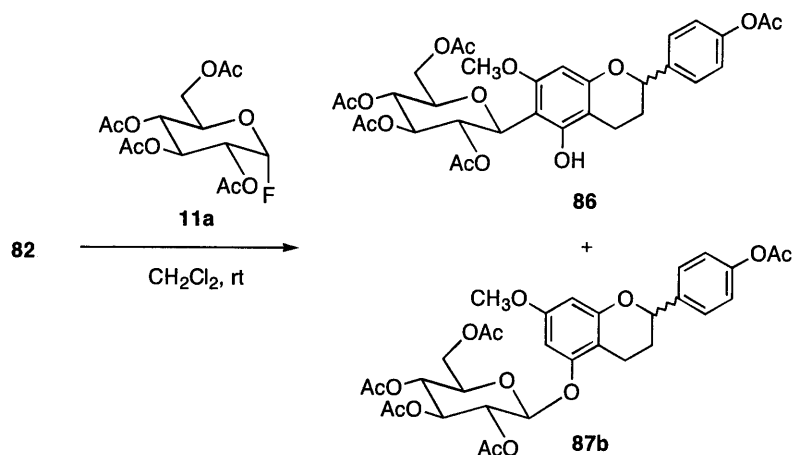
^d**85a**は、 α 体だった。^e**85b**は β 体だった。

^f反応溶液は、1.5時間の間に-10 °Cから室温に昇温した。

フラバン **82** にベンジルフッ化糖 **80a** を用いて C-グリコシル化反応の条件検討を行った(表 12)。まず、MS 5Å 存在下 CH₂Cl₂ 中 BF₃·Et₂O を 1 当量用いて反応を行ったと

ころ 6-C- β -グルコシド **83a** が 53%、8-C- β -グルコシド **84** が 2%、5-O- α 及び β -グルコシド **85a** と **85b** がそれぞれ 16% で分離困難なジアステレオマー混合物として得られた。

表 13. フラバン**82**とアセチルフッ化糖**11a**のグルコシル化反応



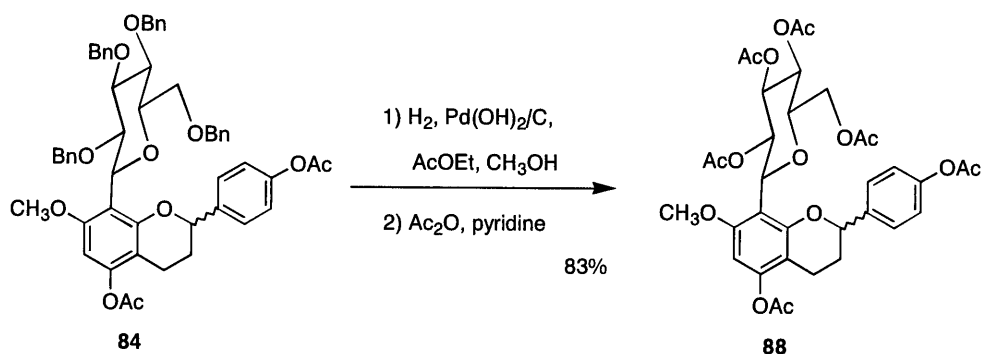
番号	反応条件	時間 (h)	収率 (%) ^a	比 (86/87b) ^{b,c}
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 equiv), MS 5A	1.5	< 1	未決定
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4 equiv)	1	6	94/6
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4 equiv), DTBMP	1	82	8/92

^a単離収率, ^bO- と C-グルコシドの両方とも β 体のみが得られた。

^c**86**と**87b**は、カラムクロマトグラフィーで分離することができなかった
ので比は、 ^1H NMRで決定した。

しかし、C- α -グルコシドは全く得られなかった(表 12、番号 1)。鈴木らの $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$ ⁶⁰⁾を用いてグルコシル化を行っても、**83a**、**84**、**85a** 及び **85b** が得られたが、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いた場合に比べて収率が低下した(表 12、番号 2)。フラバン **82** へベンジルフッ化糖 **80a** の代わりにアセチルフッ化糖 **11a** を用いて CH_2Cl_2 中 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を作用させたところ、6-C- β -グルコシド **86** が痕跡程度得られただけであった(表 13、番号 1,2)。しかし、活性化剤として $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{DTBMP}$ の組み合わせを用いることで

5-O-β-グルコシド **87b** を高収率で得た(**87b/86** = 92/8) (表 13、番号 3)。この結果は、5位のフェノールが、DTBMP によりフェノラートとなったためである^{25,27)}。過去に、アセチルフッ化糖を用いて芳香環への C-グルコシル化反応も報告されている⁶³⁾が、フラバン **82** のグルコシル化では目的の C-グルコシル体が全く得られなかった。フラバン **82** のベンジルフッ化糖 **80a** によるグルコシル化反応の条件を検討した結果、MS 5Å 存在下、20 mol% の BF₃・Et₂O を用いて目的の 6-C-β-グルコシド **83a** を 56% で得た(表 12、番号 5)。MS 5Å を用いないと、収率は 29% に低下した(表 12、番号 3)。また、MS 5Å を MS 4Å に代えるとやはり収率が低下した(表 12、番号 4)。この C-グルコシル化反応において MS 5Å は、触媒サイクルのなかで、HF を捕足して BF₃・Et₂O を再生する重要な働きをしている。溶媒を、CH₂Cl₂ から CH₃CN に代えると位置選択性が変わり 8-C-β-グルコシド **84** が優先して生成した(**83a/84** = 19/23) (表 12、番号 6)。**84** のアノマー位の立体配座は、**84** をアセチル体 **88** に変換することで C-β-グルコシドと決定した(スキーム 28)。



スキーム 28. **84** のアセチル化

一般に、フェノールの C-グルコシル化反応は、Fries 型の O-から C-グルコシドへの転移反応を経由して起こると考えられている⁶⁴⁾。しかし、単離した O-グルコシド **85a** 及び **85b** に室温で CH₂Cl₂ 中 20 mol% の BF₃・Et₂O を 15 時間作用しても C-グルコシド

は、痕跡程度しか生成せず出発物質 **85a** と **85b** がほとんど回収された(表 14、番号 1)。さらに、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の量を 100 mol% にあげても原料回収であった(表 14、番号 2)。これらの実験結果から、この C-グルコシル化反応は、Fries 型の O-から C-グルコシドへの転移反応によるものではないことが分かった。この反応機構は、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ により生成した糖のオキシニウムカチオンが、 π -錯体⁶⁵⁾を形成して芳香環及び 5 位のヒドロキシ基と相互作用しながら、直接的に 6-C グルコシル化が進行したと推定される(図 14)。

表 14. O-グルコシド**85a**と**85b**のO-to -C 転移の試み^{a,b}

$\text{85a} + \text{85b} \xrightarrow[\text{MS 5A, CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, 15 h}]{\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}} \text{83a} + \text{85a} + \text{85b}$			
番号	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (mol%)	収率 (%) ^c	比 ((85a + 85b)/ 83a) ^d
1	20	72	98/2
2	100	61	81/19

^a8-C-グルコシドは全く得られなかった。

^b原料の**85a**と**85b**の比は、約70/30。

^c単離収率。^d比は、¹H NMRで決定した。

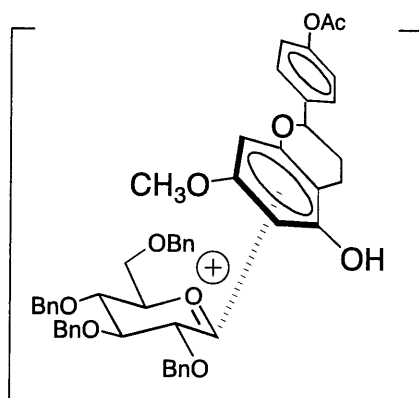
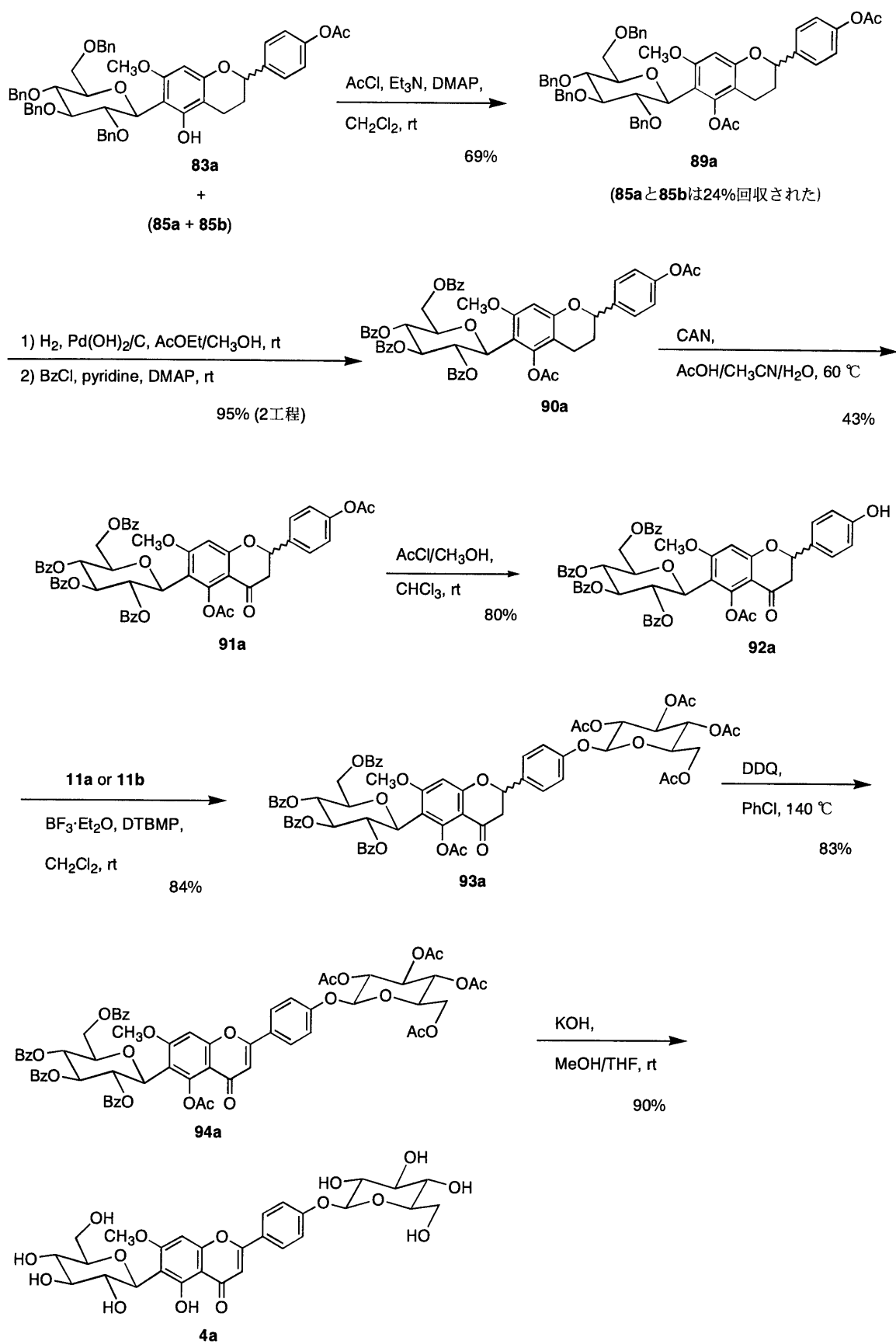
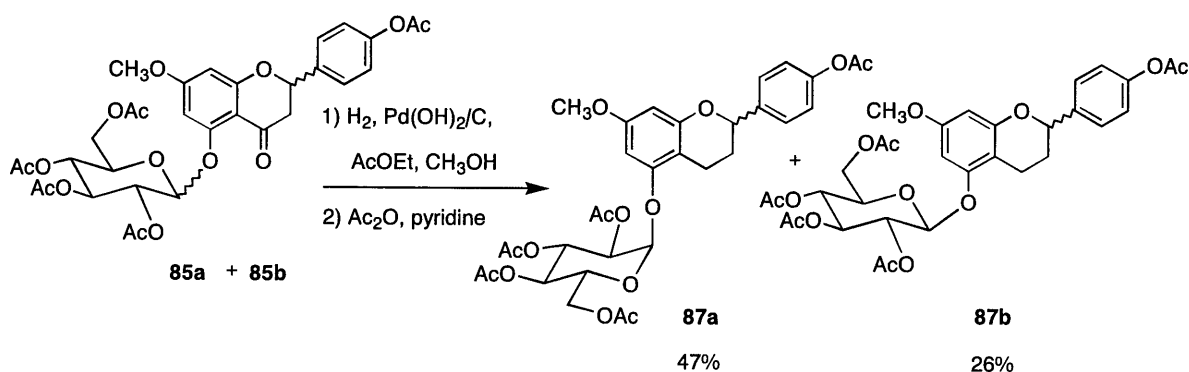


図 14. オキシニウムカチオンとA-環の相互作用が推定される C-グルコシル中間体



スキーム 29. フラボコンメリン (**4a**)の合成

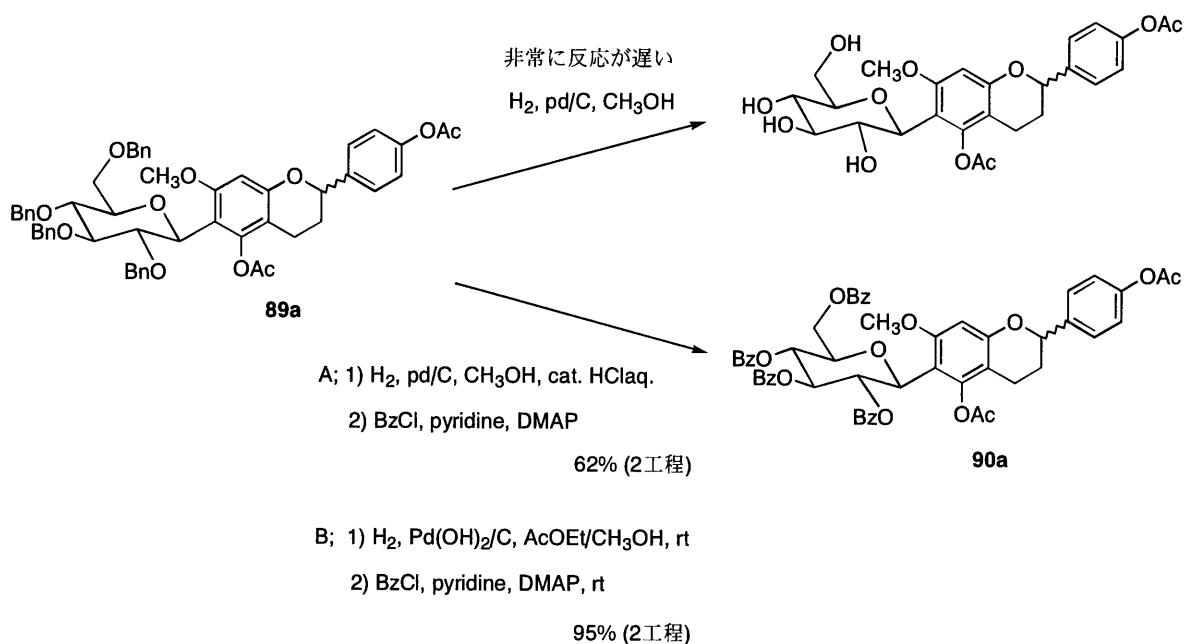
6-C-グルコシド **83a** 及び O-β-グルコシドの **85a** と **85b** の混合物を、AcCl と Et₃N 及び DMAP でアセチル化したところジアセタート **89a** が、ジアステレオ混合物として得られた(スキーム 29)。この段階で、はじめて、ジアセタート体 **89a** からモノアセタート体の **85a** と **85b** を分離することができた。また、ジアステレオ混合物のジアセタート **89a** は、アノマー位のカップリング定数がいずれも $J = 10.8 \text{ Hz}$ であることから C-β-グルコシドであることが分かった。**85a** と **85b** は、スキーム 30 に示すようにアセタート体 **87a** と **87b** に変換された後、アノマー位のカップリング定数により立体配座がそれぞれα-グルコシド(**87a**)とβ-グルコシド(**87b**)であると決定した。



スキーム 30. O-グルコシド **85a** と **85b** のアセチル化.

ジアセタート **89a** を CAN⁶⁶⁾ 又は DDQ⁶⁷⁾ を用いて酸化的にフラバノンに変換しようと試みたが、いずれの場合も速やかに分解してしまい全く目的物が得られなかった。これは、糖のベンジル基が、酸化に耐えられなかったものと考え、**89a** に接触水素添加で脱保護後、ベンゾイル基で保護した。**89a** に Pd/C を触媒として接触水素添加を行ったところ反応が非常遅く脱ベンジル化が不完全であった。1N 塩酸を触媒量添加することによって脱ベンジル化と引き続くベンゾイル化の 2 工程で **89a** を **90a** に 62% の収率で変換した(スキーム 31, A)。さらに、触媒を水酸化パラジウム⁶⁸⁾ に変えて行っ

ころ2工程で95%と高収率で**90a**を得た(スキーム 31, B)。**90a**のフラバノン**91a**への酸化条件を検討した。DDQ/H₂O/CH₂Cl₂⁶⁷⁾とRuO₂/NaIO₄/EtOAc/H₂O^{69a)}とKMnO₄/CuSO₄·5H₂O^{69b)}とMCPBA/Air/NaHCO₃^{69c)}の条件では、いずれも目的の化合物が得られなかった(スキーム 32)。



スキーム 31. フラバン**89a**脱保護及びベンゾイル化



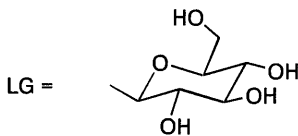
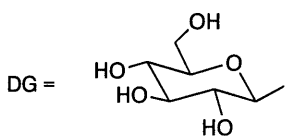
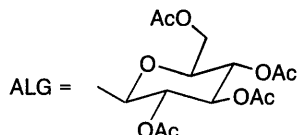
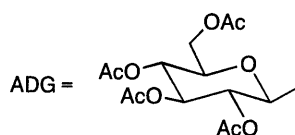
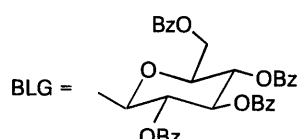
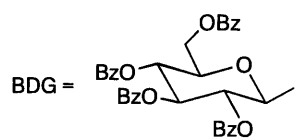
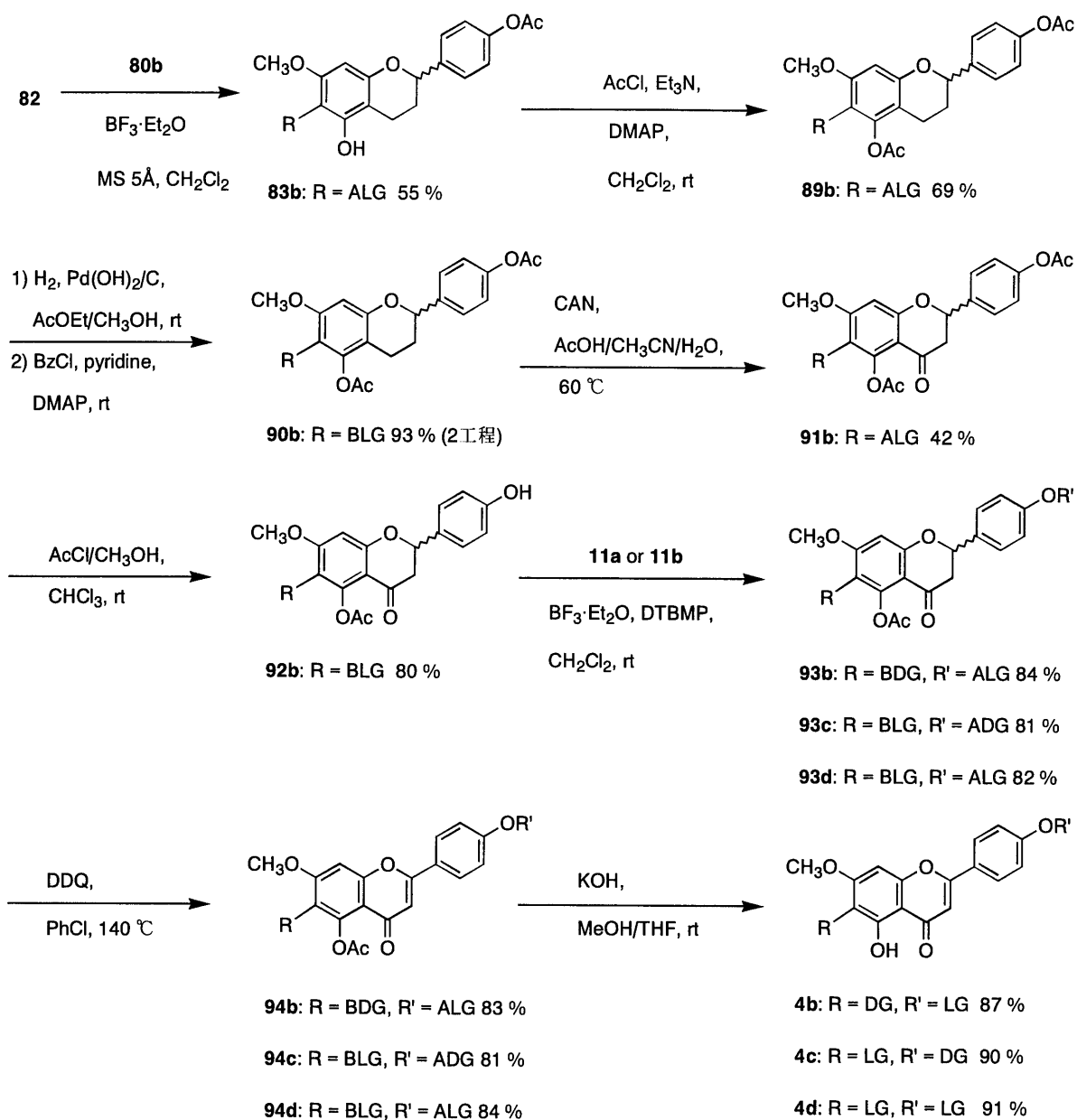
スキーム 32. フラバン**90a**からフラバノン**91a**への酸化の試み

しかし、**90a** を CAN/AcOH/CH₃CN/H₂O で酸化したところ **91a** が 43%得られた⁶⁶⁾。**91a** の 4'位のアセチル基は、AcCl/MeOH によって位置選択的に除去でき⁷⁰⁾、フラバノン **93a** を得た。**92a** に第 2 章で開発した BF₃•Et₂O と DTBMP を組合わせた活性化剤を用いるグルコシル化反応^{25,27)}を適用し、4'位のヒドロキシル基のグルコシル化反応を行って **93a** を 84%で得た。**93a** の脱水素化反応は第 4 章の結果から困難が予想されたが DDQ/1,4-ジオキサン⁵¹⁾で行ったところ低収率ながら **94a** が得られることが分かった。そこで、PhCl 中 140°C で反応を行ったところ 5 位の脱アセチル化をともない 83%で脱水素化反応が進行した。最後に、全ての保護基の除去することにより目的の **4a** に導いた。**4a** は、天然から得られたフラボコンメリン(**4a**)の ¹H-NMR と旋光度が完全に一致した⁷¹⁾。これによって、初めてフラボコンメリン(**4a**)の全合成に成功できた(スキーム 29)。

5-3. フラボコンメリンの光学類縁体の合成

フラボコンメリンの光学類縁体(**4b-c**) (図 13)を、**4a** と同様の合成方法で、L-または D-グルコースを用いて合成した(スキーム 33)。

これまで、フラボノイド骨格への直接 6-C-グルコシル化反応による配糖化フラボンの合成は全くなかったが、フラバンを糖受容体に用いて直接 6-C-グルコシル化を行い、フラボコンメリン(**4a**)の合成を初めて達成することができた。さらに、光学類縁体(**4b-c**)も効率的に合成できた。C-グルコシル化の反応は、基質に大きく依存するため、限られた基質にしか行われてこなかったが、フラボノイド骨格へ直接 C-配糖化できることを初めて示すことができた。この合成法を展開することによって、C-配糖化フラボノイドの新たな医薬品の開発や機能食品への応用が期待できる。



スキーム 33. フラボコンメリン (4a) のキラル類縁体 (4b-c) の合成

第6章 メタロアントシアニン形成におけるキラル分子認識

6-1. はじめに

ツククサの青色花卉色素であるコンメリニン(**1**)^{6,7)}と青色サルビアの色素のプロトデルフィン(**2**)^{8,9)}は、いずれもアントシアニン6分子、配糖化フラボン6分子、マグネシウムイオン2原子から形成された超分子金属錯体色素メタロアントシアニンである(図4)。**1**と**2**では、フラボン成分のみが異なり、**1**はフラボコンメリン(**4a**)を、**2**はアピゲニン 7,4'-ジ-O- β -D-グルコシド(**5a**)を含む。**2**は、武田らにより構成成分が報告されメタロアントシアニンであると推測されていたものの⁸⁾、組成及び構造は不明であった。そこで、第4章で合成した配糖化フラボン **5a** を用いた **2** の再構築によってその構造の解明を行った。さらに、これらのメタロアントシアニンのキラル分子認識について研究した。**1**や**2**の円二色性⁷⁾と**1**のX線結晶構造解析^{7b)}からメタロアントシアニンは、構成成分がキラルに空間配列していることが明らかである。しかし、アントシアニンや配糖化フラボンに結合した糖のキラリティーの違いがどのように相互作用してメタロアントシアニンの形成においてキラル分子認識しているのかは不明であった。そこで、まず、配糖化フラボンが、水溶液中でキラルに自己会合することが既に報告されていたので^{7b)}、配糖化フラボンに結合した糖キラリティーの違いによって、自己会合の向きがどのように変化するのかを調べた。次に、D-グルコースやL-グルコースを分子内に持つ様々なキラリティーの異なる配糖化フラボン(図15,16)をD-糖を持つ天然型のアントシアニン存在下で金属イオンと混合させた際に、どのように会合し発色するかを調べた。これによって、メタロアントシアニンの形成におけるキラル分子認識機構を解明することができた。

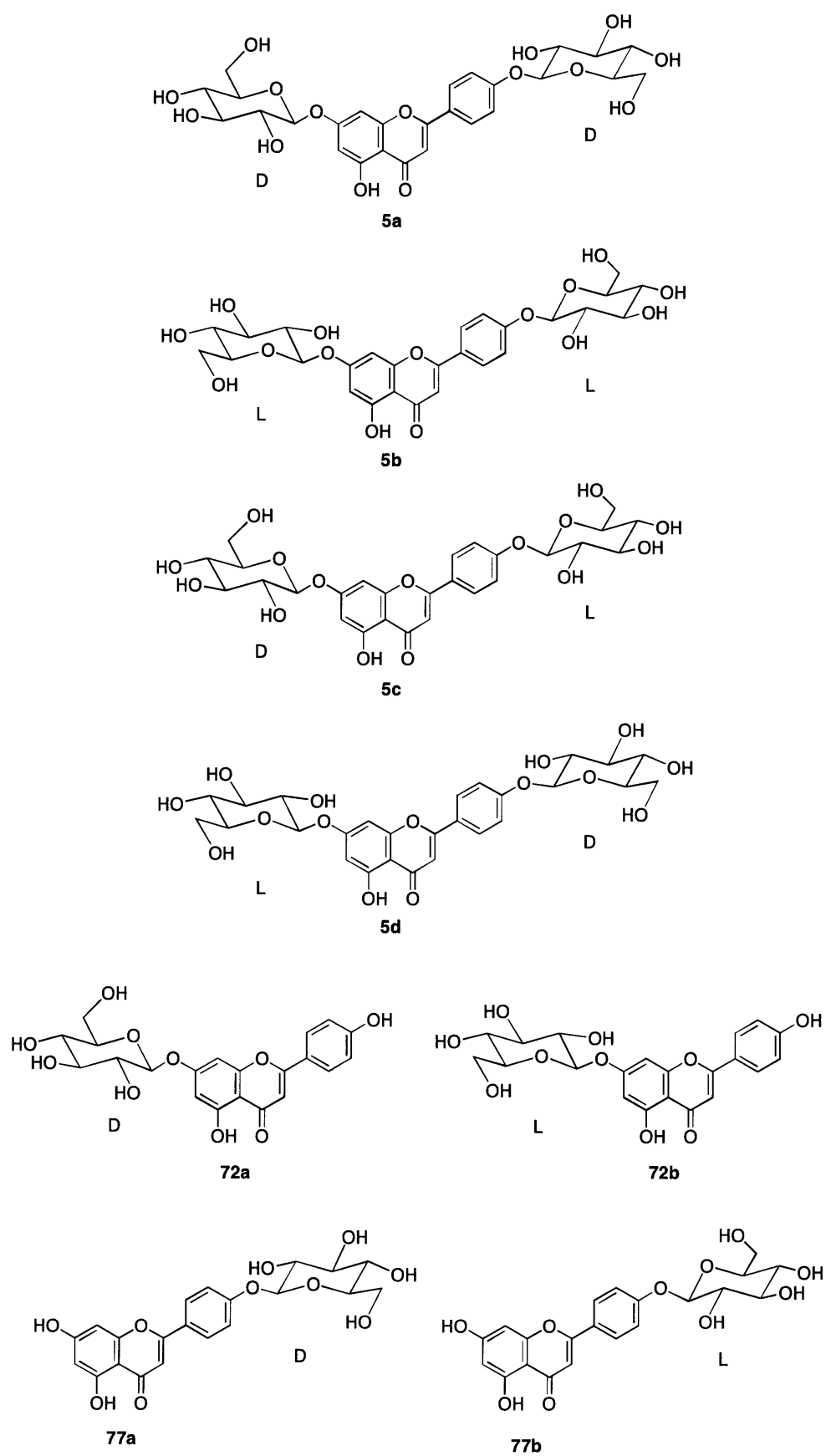


図 15. アピゲニン 7,4'-O- β -D-ジグルコシド(5a)とその光学類縁体(5b-d, 72a-b, 77a-b)

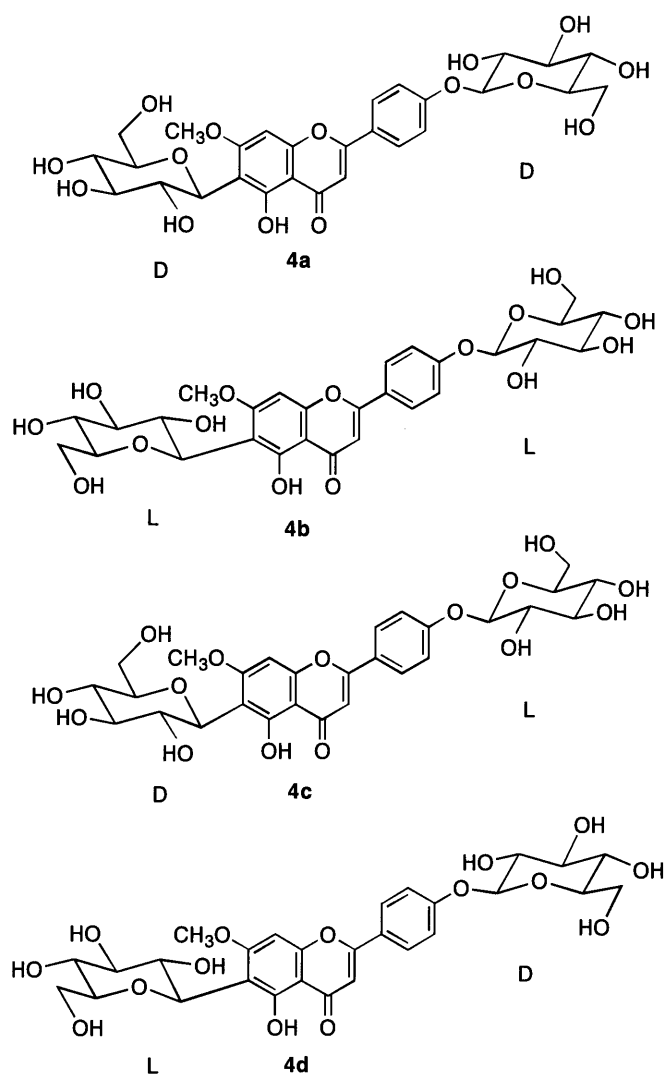


図 16. フラボコンメリン(**4a**)とその光学類縁体(**4b-d**)

6-2 配糖化フラボンの自己会合

フラボコンメリン(**4a**)は、コンメリニン(**1**)中で左旋的に自己会合している(図 7,17)⁷⁾。このキラル分子会合は、メタロアントシアニンの中で起きるだけでなく、水溶液中でも $>10^{-4}\text{M}$ の濃度で生じる。一方、DMSO やメタノールなどの有機溶媒中では規則的な分子会合をしないことも既に報告されている^{71b)}。フラボン配糖体のキラルな自己

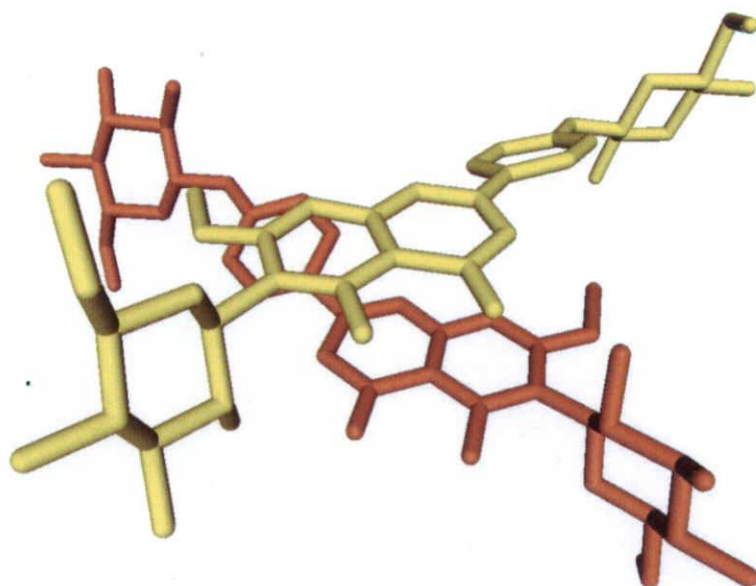


図 17. コンメリニン(1)中のフラボコンメリン(4a)のキラルな自己会合

会合が、結合している糖のキラリティーによってどのような影響を受けるかを、合成したフラボン配糖体を用いて円二色性で調べた。フラボン配糖体 **4a-d** では 6 位に D-グルコースの結合したフラボンが全て負の励起子型コットンを示して左旋的に自己会合し、6 位に L-グルコースの結合したフラボンは全て正の励起子型コットンを示して右旋的に自己会合することが分かった(図 18)。フラボン配糖体 **5a-b** では、4'位に D-グルコースのついたものは全て正の励起子型コットンを示して右旋的に自己会合し、4'位に L-グルコースのついたものは全て負の励起子型コットンを示して左旋的に自己会合することが分かった(図 19)。3 及び 5 いずれの場合も、エナンチオマー同士は全く逆の励起子型コットンを示すことが分かった。これらのことから、フラボン配糖体のキラルな自己会合は、糖のキラリティーによりその会合の方向性が制御されることを初めて明らかにできた^{5j,29)}。

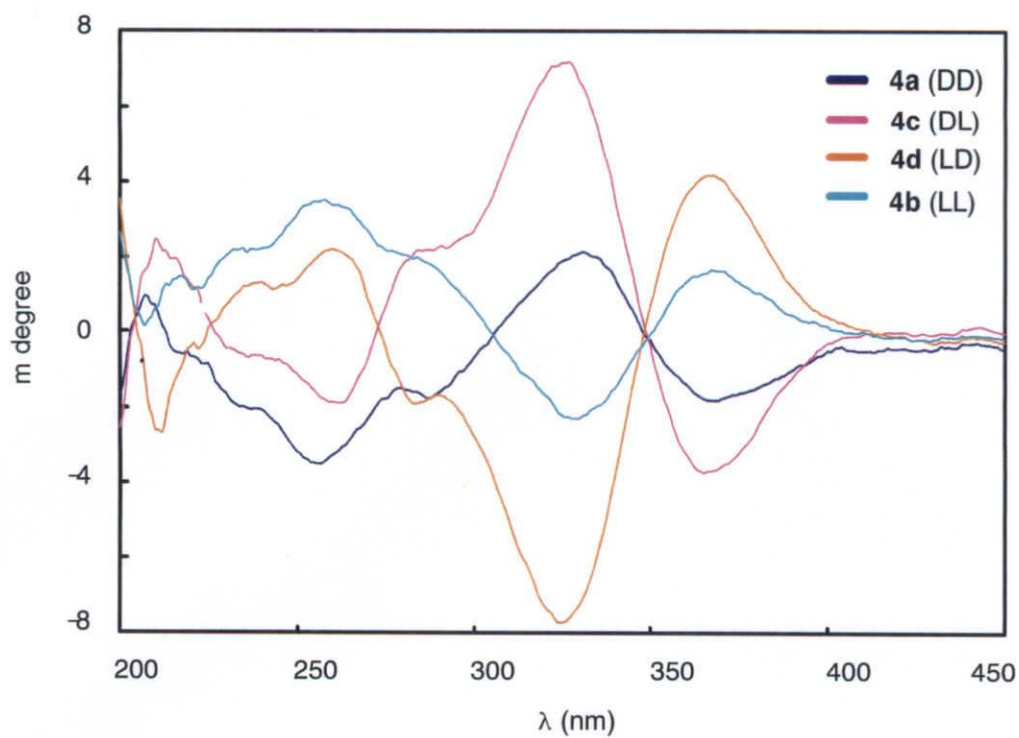


図 18. フラボコンメリン(**4a**)とそのキラル類縁体(**4b-d**)のCD
(5×10^{-3} M 水溶液、光路長 0.1 mm)

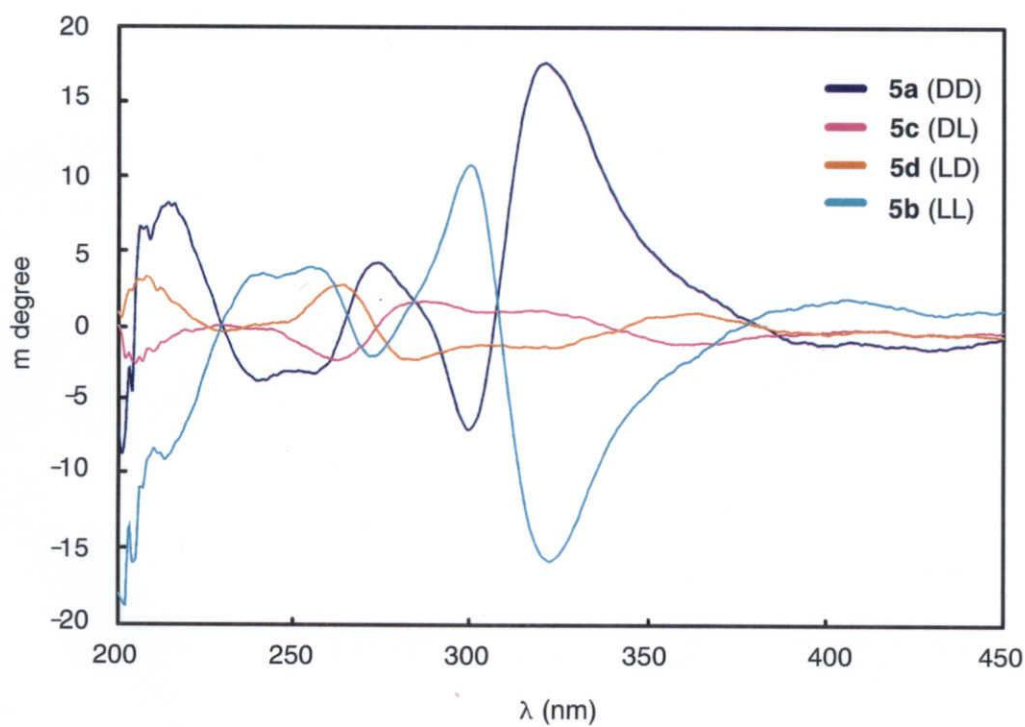


図 19. アピゲニン 7,4'-ジ-O-グルコシド(**5a-d**)のCD
(5×10^{-4} M 酢酸緩衝液, pH 5.0、光路長 1.0 mm)

6-3. プロトデルフィンの再構築実験と化学的性質

1994年に武田らは、青色サルビア(図3)の花弁からコンメリニン類似のメタロアントシアニンであるプロトデルフィン(2)を単離して、その構成成分を、マロニルアオブニン(3)、アピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシド(5a)およびマグネシウムイオンと報告した⁸⁾。しかし、正確な組成と構造は不明であった。そこで、構成成分からプロトデルフィン(2)の再構築を行い、機器分析を用いてその構造を明らかにした⁹⁾。再構築実験をコンメリニンの再構築^{7b)}と同様の方法で行った。3と5aを混合した後、希アンモニア水で中和し、酢酸マグネシウム水溶液を加え、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー(セルロファイン GC-15m)で精製することにより、天然のプロトデルフィン(2)と全く同じ吸収スペクトルを持つ色素を再構築できた(図20)。この色素をネガティブモードのESI-MSで測定したところ5価のイオンピークを $m/z = 1751.8$ に観測したので、

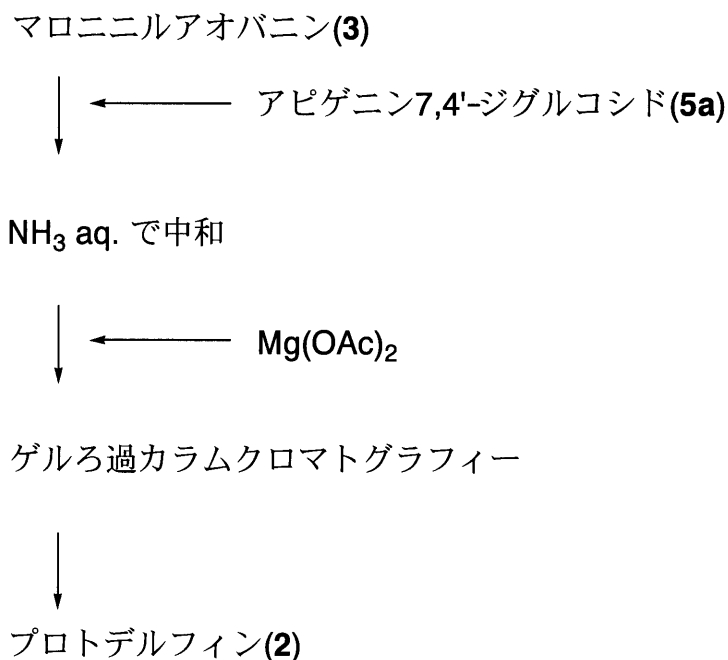


図 20. プロトデルフィン(2)の再構築実験

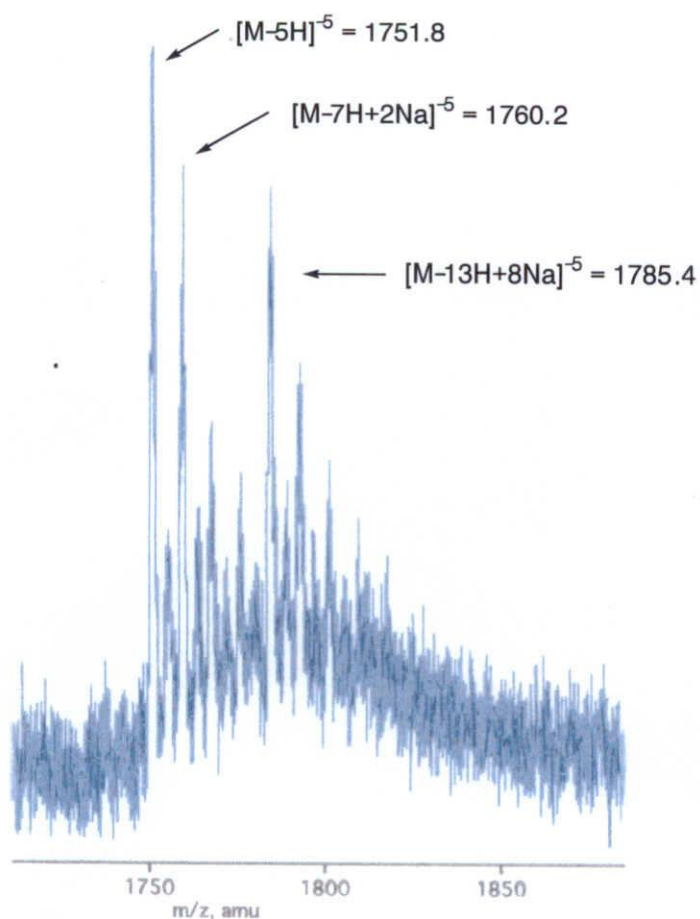


図 21. プロトデルフィン(2)のESI/MSスペクトル

プロトデルフィン(2)の分子量を 8768 と決定できた。これにより、プロトデルフィンの組成を 6 分子ずつの **2** と **5a**、および 2 原子のマグネシウムイオンであると決定した ($C_{396}H_{408}O_{222}Mg_2$, average MW: 8767.95, calcd 1751.37 $[M-5H]^{-5}$) (図 21)。さらに、NMR における NOE 解析や CD 測定により、プロトデルフィン(2)は、コンメリニンと極めて類似した(図 4)のような会合構造を取り、色素同士は左旋的に会合していることを明らかにすることができた⁹⁾。

6-4 プロトデルフィン形成におけるキラル分子認識

合成配糖化フラボン **5a-d**、**72a-b**、**77a-b** を用いて、マロニルアオバニン(**3**)とマグネシウムイオン存在下でのメタロアントシアニンの形成を調べた。4'位に D-グルコースを持つ **5a(DD)**、**5d(LD)**、**77a(4'D)**が典型的な紫外・可視吸収スペクトル及び円二色性を示しプロトデルフィン型の青色超分子色素を形成することが分かった。一方、それ以外のフラボン配糖体では全く青色を呈さず、可視部に励起子型のコットンが観察されなかったため、メタロアントシアニンが形成されないことが分かった(図 22, 23、表 15)。

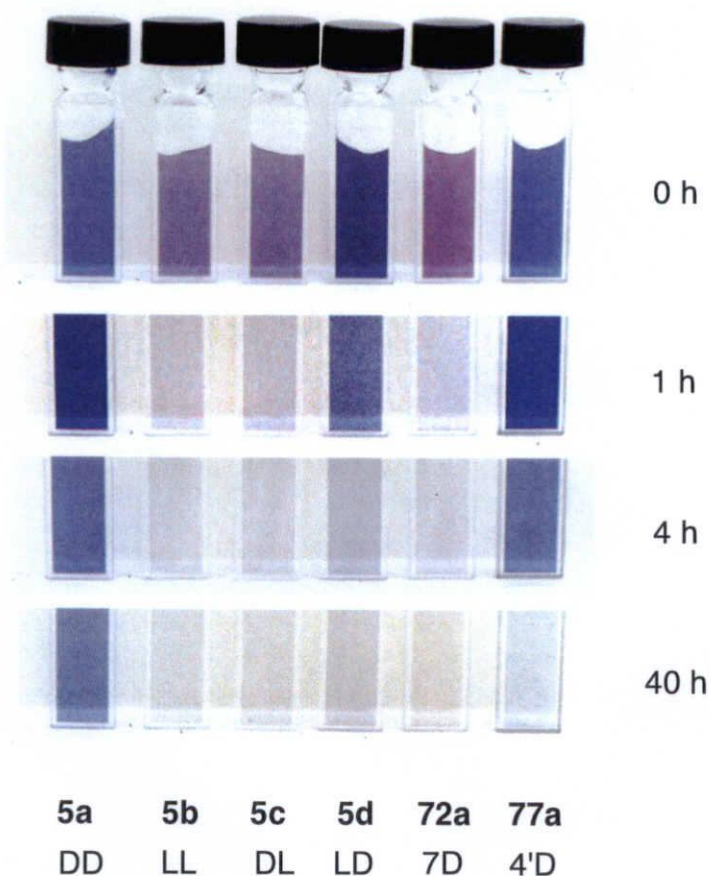


図 22. 合成配糖化フラボン(**5a-d**, **72a**, **77a**)を用いたマロニルアオバニン (**3**)と Mg^{2+} 存在下でのプロトデルフィン(**2**)及びプロトデルフィン様メタロアントシアニンの形成
(**3**: $5 \times 10^{-4} \text{M}$ 、配糖化フラボン(1当量)、 Mg^{2+} (1当量)、pH 6.0、光路長 1.0 mm)

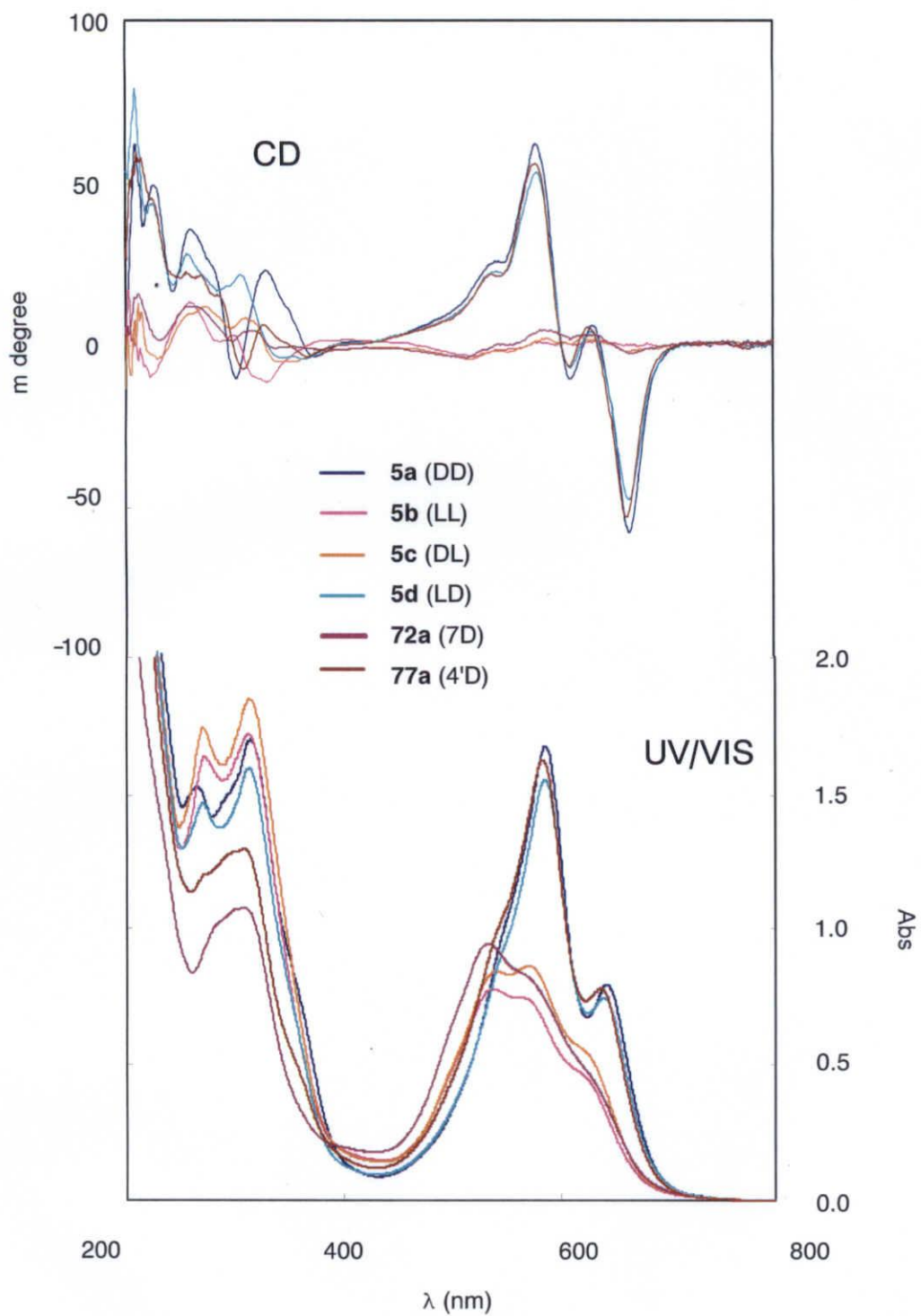


図23. 合成配糖化フラボン(5a-d, 72a, 77b)を用いたマロニルアオブニン (3) と Mg^{2+} 存在下でのメタロアントシアニンの形成 (上: CD、下: UV/Vis、3: 5×10^{-4} M、pH 6.0、光路長 1.0 mm)

表 15. 合成配糖化フラボン(**5a-d**, **72a**, **77a**)を用いた時の
メタロアントシアニンの形成の有無
(**3**: 5×10^{-4} M、配糖化フラボン(1当量)、 Mg^{2+} (1当量)、pH 6.0)

5a	5b	5c	5d	72a	72b	77a	77b
(DD)	(LL)	(DL)	(LD)	(7D)	(7L)	(4'D)	(4'L)
○	×	×	○	×	×	○	×

○ メタロアントシアニンが形成した

×

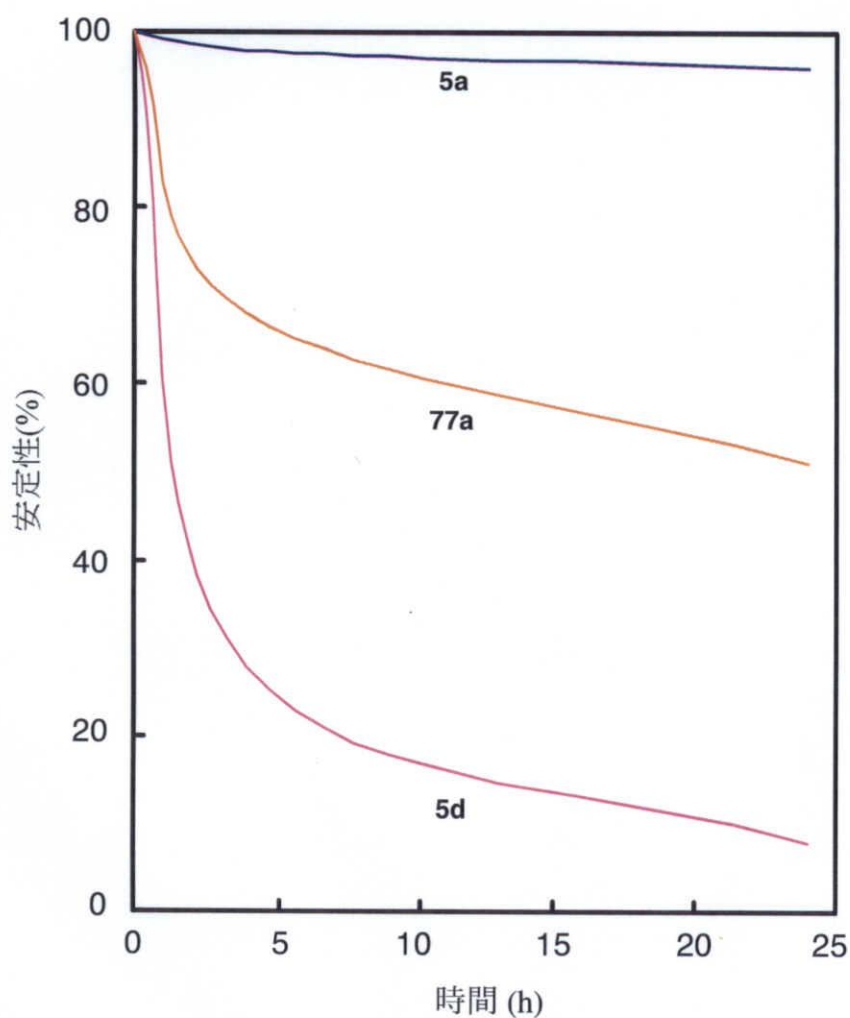


図 24. **3**と合成配糖化フラボン(**5a**, **5d**, **77a**)を Mg^{2+} 存在下で混合して得た
プロトデルフィン型のメタロアントシアニンの青色溶液の安定性
(**3**: 5×10^{-4} M、pH 6.0、光路長 1.0 mm)

これらのことから、メタロアントシアニンの形成において D-グルコースを持つ天然のマロニルアオブアニンに対して配糖化フラボンは、4'位の D-グルコシドを持つことが必須であることが分かった。

プロトデルフィン型の青色超分子色素を与えた **5a**(DD)、**5d**(LD)、**77a**(4'D)を用いて中性水溶液中での安定性を紫外・可視吸収スペクトルの吸収極大における吸光度の変化として調べた。天然型の **5a** は、4 時間後もほとんど退色しなかったが、**5d** は、約 70%まで退色し、**77a** は、約 30%まで退色した。24 時間後、**5a** は、溶解直後の青色を保持していたが、**5d** は、ほとんど無色であり、**77a** は、これらの中間の安定性を示した。安定性の順序は、**5a**(DD)>**77a**(4'D)>**5d**(LD)となり(図 24)、このことから、**5** の 7 位には、親水基の塊があれば良い訳ではなく、キラリテリィーの異なる L-グルコースはむしろない方がメタロアントシアニンは安定に形成されることが分かった。即ち、メタロアントシアニンの形成において、フラボンの 7 位の糖の占めるキラルな空間が、超分子全体の安定性に重要であるといえる。以上のことから、プロトデルフィン型の超分子形成には、4'位の D-グルコースは必須であるが、7 位の D-グルコースは必ずしも必要ではなく、7 位のグルコースのキラリテリィーは超分子錯体の安定性に大きな影響を与えることが分かった。

さらに、超分子の形成におけるキラル認識を詳細に明らかにする目的で **5a**(DD)と鏡像体 **5b**(LL)の 1:1 混合物とマロニルアオブアニン(**3**)をマグネシウムイオン存在下で混合し、メタロアントシアニンの再構築実験を行なった。得られた青色溶液をゲルろ過カラムクロマトグラフィーで精製後、濃縮乾固することにより、アモルファス状の青色の固体としてプロトデルフィン(**2**)を 85%の収率で得た。これをトリフルオロ酢酸水溶液に溶解して、キラルカラムを用いた HPLC で **5a** と **5b** の比率を分析したところ、**2** 中の **5** は 98%以上 **5a** であることが分かった(図 25)。マロニルアオブアニン(**3**)の作るキ

ラルな空間では、厳密なキラル認識が働いて、**5a** だけを選択して鏡像体である **5b** を完全に排除することが分かった。

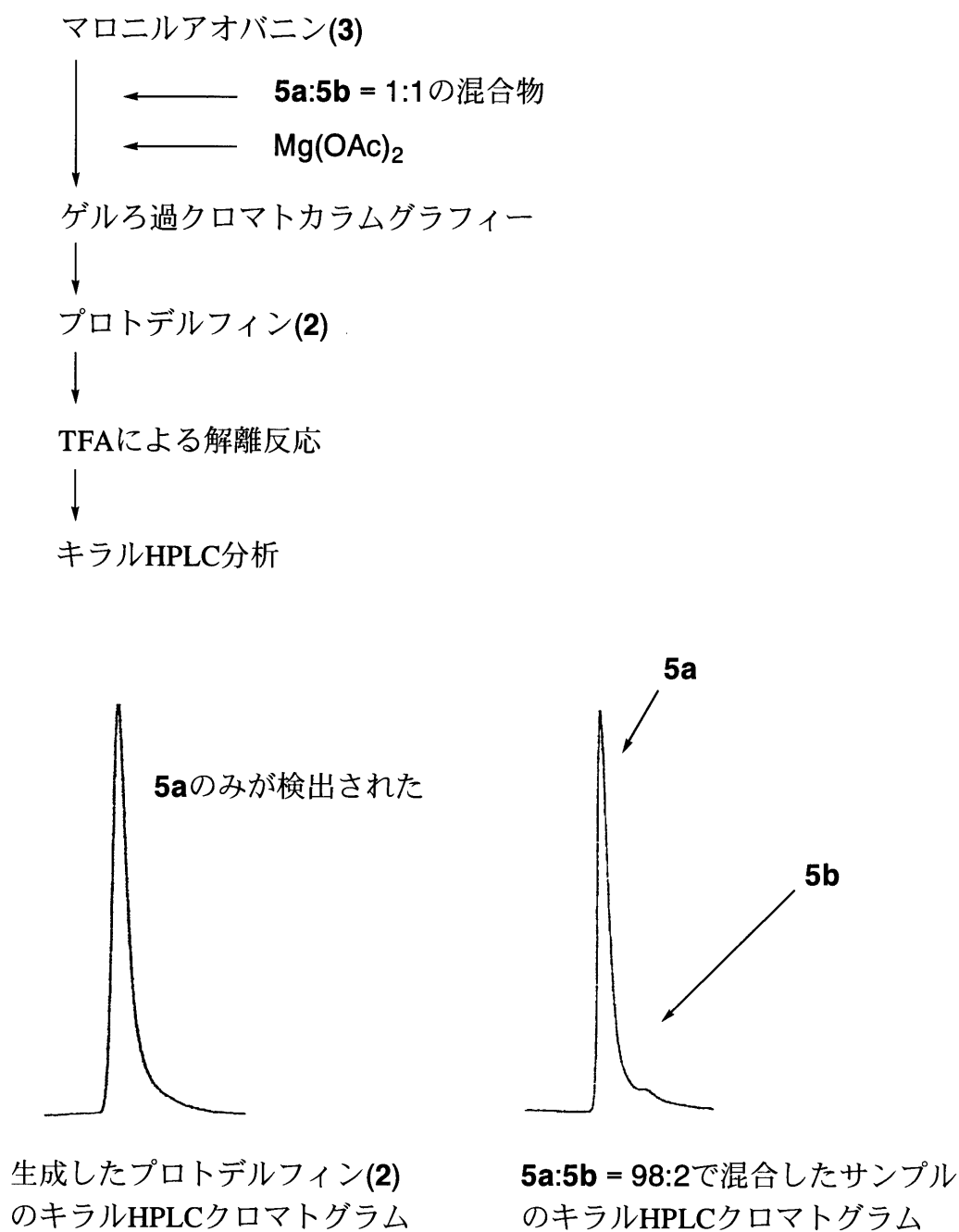


図 25. プロトデルフィン形成時のキラル分子認識
 上: **2**の形成実験
 下: ゲルろ過クロマトカラムグラフィーで分離した**2**中の
5aと**5b**のキラルHPLCによる分析

6-5. コンメリニン形成におけるキラル分子認識

次に、フラボコンメリン(**4a**)及びそのキラル類縁体(**4b-d**)を用いて、マロニルアオバニン(**3**)とマグネシウムイオン存在下でのコンメリニン様メタロアントシアニンの形成を調べた。4'位に D-グルコースを持つ **4a**(DD)と **4c**(LD)だけが特徴的な紫外・可視吸収スペクトル及び円二色性を示し(図 26)、青色超分子を与えることが分かった(図 27)。一方、**4b**(LL)と **4d**(DL)は、全く青色を示さず超分子を形成しなかった(図 26、27)。フラボコンメリン(**4a**)を用いたメタロアントシアニンの形成でもプロトデルフィン(**2**)の場合と同様に 4'位に D-グルコースのあるものは全て超分子を形成するが、4'位の糖が L-グルコースの場合、メタロアントシアニンが形成されないことが明らかとなった(表 16)。

表 16. 合成配糖化フラボン(**4a-d**)を用いた時の
メタロアントシアニンの形成の有無
(**3**: 2.5×10^{-5} M、配糖化フラボン(2当量)、 Mg^{2+} (1当量))

4a	4b	4c	4d
(DD)	(LL)	(DL)	(LD)
○	×	×	○

○ メタロアントシアニンが形成した

× メタロアントシアニンが形成しなかった

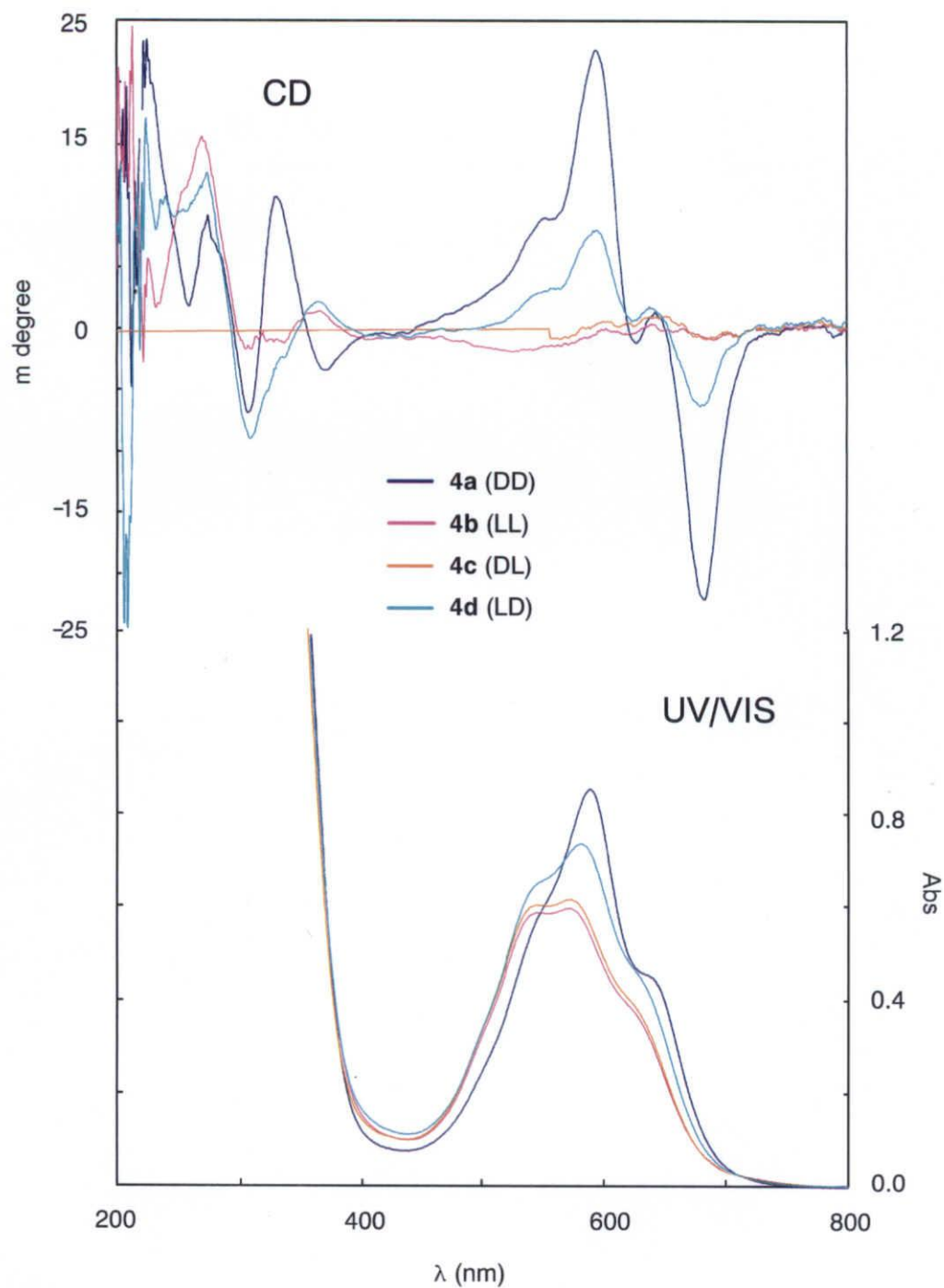


図 26. 合成配糖化フラボン(4a-d)を用いたマロニルアオブアニン(3)と Mg^{2+} 存在下でのコンメリニン(1)及びコンメリニン様メタロアントシアニンの形成
(上: CD、下: UV/VIS、3: 2.5×10^{-5} M、pH 6.0、光路長 1.0 mm)

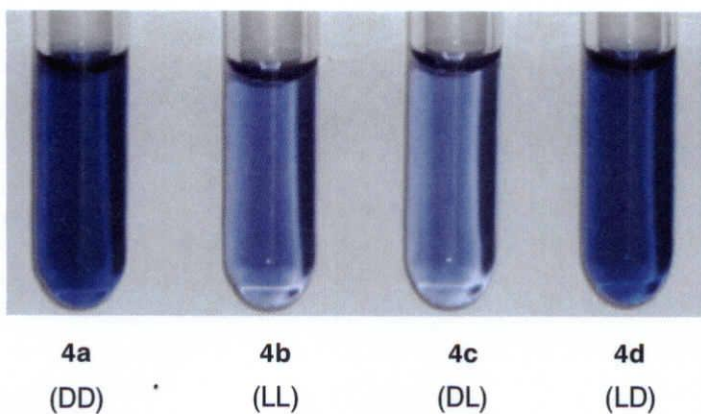


図 27. 合成配糖化フラボン(**4a-d**)を用いたマロニルアオブニン(**3**)と Mg^{2+} 存在下でのコンメリニン(**1**)及びコンメリニン様メタロアントシアニンの形成

6-6. コンメリニンの結晶構造を基にしたキラル分子認識機構の考察

コンメリニン(**1**)のX線結晶構造^{7b)}を基にキラル分子認識機構を考察した。コンメリニン中のフラボコンメリン(**4a**)の4'位のD-グルコースの2と3位のヒドロキシル基は水素結合のネットワークを形成し、この部分が扇の要のような働きをしてフラボコンメリン(**4a**) 3分子をM-ヘリカルなプロペラ状に束ねてキラルな会合体を形成していることが分かった(図 28)。そして、これがマロニルアオブニン(**3**)とマグネシウムイオンから形成されるキラルな会合体にちょうどまきはまり込み隙間のない超分子が形成されていた。一方、L-グルコースを持つエナンチオマー(**4b**)の3分子で同様の会合体を形成すると、P-ヘリカルな会合体になる(図 28)。これは、天然のD-グルコースで配糖化されたマロニルアオブニン(**3**)の作り出すキラルな空間にはまり込むことができない。そのためメタロアントシアニンを形成できないことが分かった。同様のことが、コンメリニン(**1**)のX線結晶構造中でフラボン成分をフラボコンメリン(**4a**)からアピゲニン 7,4'-ジ-O-β-D-グルコシド(**5a**)に変えて安定構造を分子モデリング計算し

た結果からも支持された。これらのことから、4'位の D-グルコースが作り出す *M*-ヘリカルな水素結合のネットワークが、メタロアントシアニンの形成に非常に重要であることが分かった。フラボコンメリン(**4a**)の6位又はアピゲニン 7,4'-ジ-*O*-β-D-グルコシド(**5a**)の7位に結合した D-グルコースは、メタロアントシアニンの外側に位置するアントシアニンの作り出すキラルな空間を占めることにより安定化に寄与していると考えられる(図 29)。この外側部分のキラルな空間は、中心部分に比べ空間的に広がりが大きいため、ゆるやかな空間認識しか働かないと考えられ、7位や6位に L-グルコースを持つフラボンでも 4'位に D-グルコースを持つフラボンならばメタロアントシアニンを形成することができると考えられる。

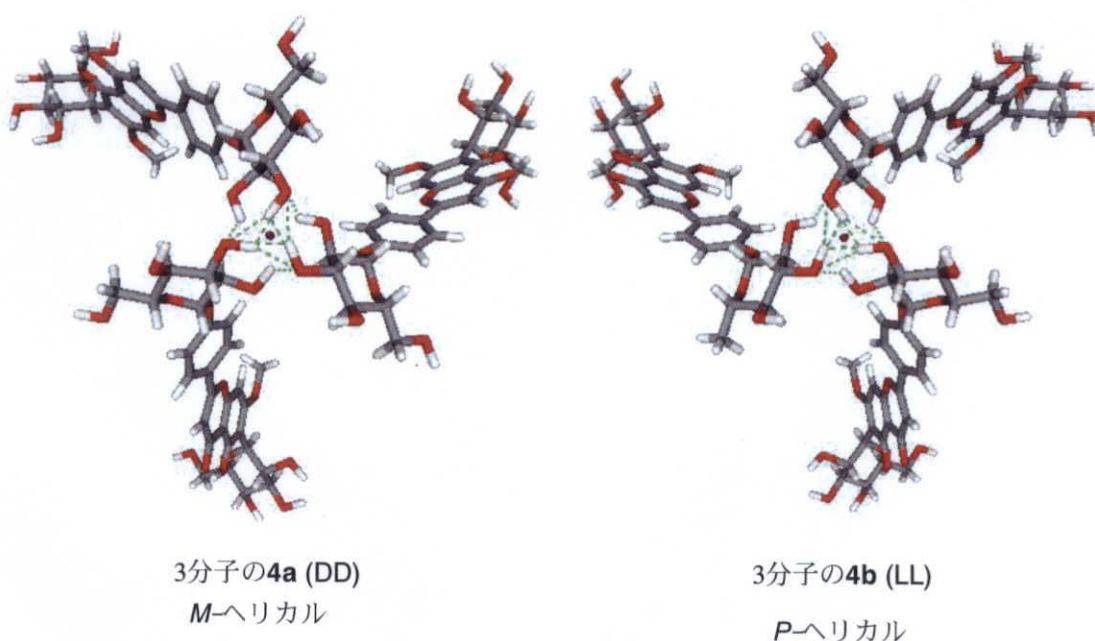


図 28. フラボコンメリン(**4a**)3分子が4'位のグルコースの作り出す水素結合のネットワークにより束ねられた*M*-ヘリカル(左)又は*P*-ヘリカル構造(右)

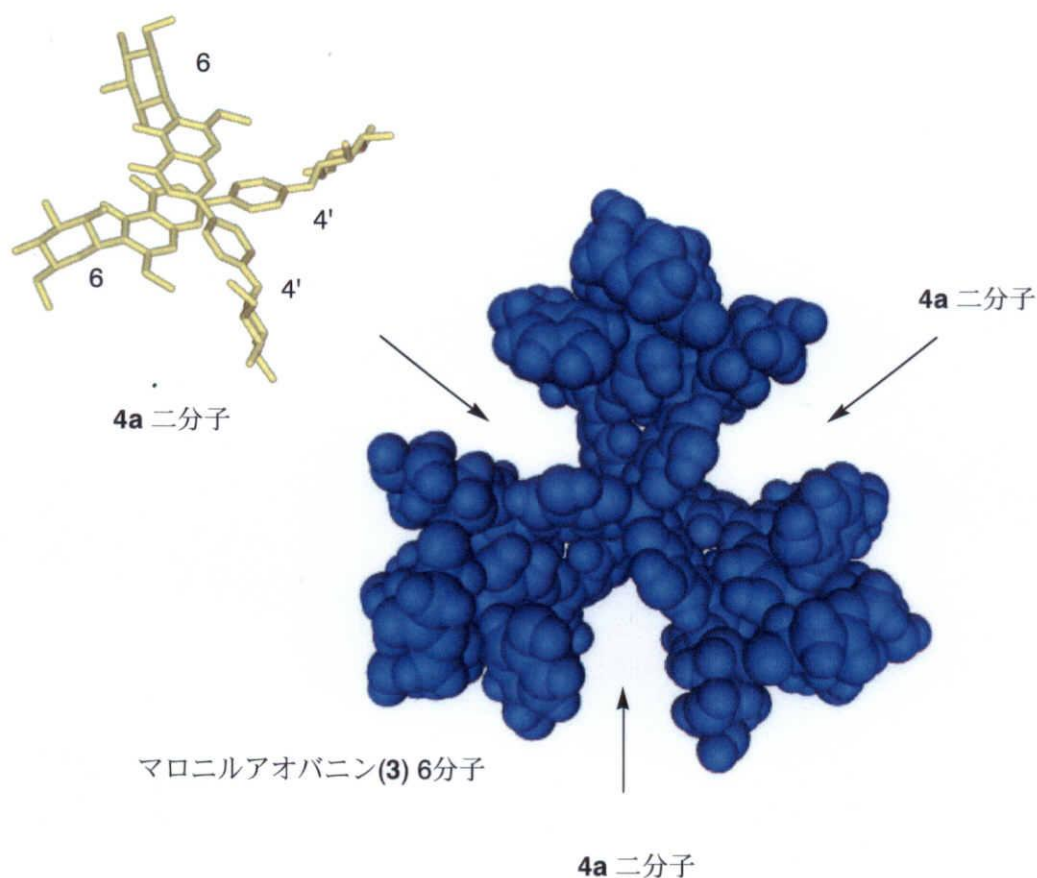


図 29. Mg^{2+} と錯形成したマロニリアオバニン(3)6分子の作り出す
キラルな空間への自己会合したフラボコンメリン(4a)2分子のはまり込み

ツユクサ(図 2)や青色サルビア(図 3)は、メタロアントシアニンを形成することで"青色"という生命現象を発現する。これらのメタロアントシアニンが形成される過程で働く力は、アントシアニンの金属イオンへの配位による錯体形成とアントシアニン同士やフラボン同士及びアントシアニンとフラボンの間の芳香環同士の π - π 相互作用による分子会合¹⁻⁵⁾だけではなく、アントシアニンとフラボンの糖によるキラル認識が重要な力として働いていた。コンメリニン型のメタロアントシアニンの形成では、フラボンの 4'位の D-グルコースの作り出す水素結合の M-ヘリカルなネットワークが必須であり、フラボンの 6 位や 7 位の D-グルコースはメタロアントシアニンの外側のキラルな空間を占めることによって超分子全体を安定化している。すなわち、アント

シアニンやフラボンに結合した糖は、親水基の塊として親水基と疎水基の相互作用のみに関与しているのではなく、そのキラリティーによって作り出されるキラルな空間構造を互いに認識することによりメタロアントシアニンの形成と安定化に重要な働きを担っていることが明らかとなった。

第7章 結語

ツユクサの青色花卉色素コンメリニンは、唯一精密な超分子構造が X 線結晶構造解析により明らかになっているメタロアントシアニンである。メタロアントシアニンの中では、それぞれの構成成分がキラルに分子会合していることがコンメリニンだけでなく他のメタロアントシアニンにおいても円二色性や NMR から推測されていた。メタロアントシアニンのキラル会合形成において、アントシアニンやフラボンに結合した糖のキラリティーが重要な働きを担うと推測されてきたが、実際にどのようなキラルな相互作用があってメタロアントシアニンが形成されるのかは、明らかではなかった。これは、糖のキラリティーを自在に制御してメタロアントシアニンの構成成分を有機合成する方法がなく、自然界に存在する片方のキラリティーの成分を用いた実験しか行えなかったためである。

本研究では、アセチルフッ化糖に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と DTBMP/TMG を用いるグルコシル化反応を開発し、求核性の低いフェノール性ヒドロキシル基の β 選択的グルコシル化を高収率、高立体選択的に実現することができた。その結果、4 工程という短段階で D-グルコースまたは L-グルコースを自在に配糖化させたアピゲニン 7,4'-ジ-O- β -グルコシドの合成を実現した。さらに、フラバンを糖受容体に用いて直接 6-C-グルコシル化を行うことで、フラボコンメリンの全合成を初めて達成し、この方法を用いてキラル類縁体の合成も行った。これは、6-C-グルコシルフラボンの新しい構築法として、天然に存在する種々の C-グルコシルフラボンの合成にも応用が可能な手法であると確信している。

さらに、新しい O-及び C-グルコシル化フラボンの合成を進めて行く上で、TMG を用いた新しい選択的脱保護法も見出すことができた。これは、ポリフェノールや複雑

な天然物合成において強力な合成手法となり得るものである。

次に、合成した様々なキラリティーを持つ配糖化フラボンを用いて、プロトデルフィンおよびコンメリニン様のメタロアントシアニンを再構築してメタロアントシアニンが形成される際に、アントシアニンの作り出すキラルな空間が、どのように配糖化フラボンに結合した糖のキラリティーを認識するのかを実験した。その結果、フラボンの4'位のグルコースのキラリティーがDであることがメタロアントシアニンの形成には必須であり、6位または7位の糖が、L-グルコースでもメタロアントシアニンは形成されるが、安定性が悪くなることが分かった。さらに、この理由を、X線結晶構造及び分子モデリング計算により考察し、4'位のD-グルコースの水素結合のネットワークによるフラボンのM-ヘリカルな会合とアントシアニンの金属錯体が作り出すキラルな会合の組み合わせがメタロアントシアニンの形成における重要な因子であることを明らかにした。

コンメリニンは、糖をキラル源として分子会合した他に例を見ない天然の自己組織化超分子であり、これを全合成することは有機化学的にも挑戦的な課題である。また、メタロアントシアニンによる青色発現のさらなる機構解明の上でも重要である。今後は、本研究で開発した配糖化フラボンの合成法を基礎に、これまで合成例のないアシル化アントシアニンの合成手法を開拓してマロニルアオブアニンを合成することによって、コンメリニンの全合成を行いたい。

実験の部

一般事項

融点は、柳本製作所の MP-S3 を用いて測定した。旋光度は、日本分光社製 P-1010-GT を用いて測定した。赤外線吸収スペクトルは、Perkin-Elmer 社製 Paragon1000 を用いて測定した。核磁気共鳴スペクトルは、日本電子社製 GSX270 (^1H NMR; 270 MHz, ^{13}C NMR; 67.5 MHz)、JNM-LA500 (^1H NMR; 500 MHz, ^{13}C NMR; 125 MHz)、JNM-A600 (^1H NMR; 600 MHz)型装置を用いて測定した。試料は、 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ または D_2O に溶解して 5 mmφ のチューブに入れて室温で測定した。NMR の化学シフト値(δ)は、重水素化溶媒中に含まれる残存非重水素化溶媒の水素のシグナルを内部標準として ppm で表示した。化学結合定数(J)は Hz で表し、シグナルの分裂様式は、一重線を s、二重線を d、三重線を t、四重線を q、多重線を m、幅広線を br と略記した。高分解能質量分析(FAB または EI)は、日本電子社製 JMS-700 を用いて行った。エレクトロスプレーイオン化(ESI)法による質量分析は、アプライドバイオシステムズ社製 QSTAR を用いて測定した。元素分析は、Perkin-Elmer 社製 CHN 2400-2 またはヤナコ分析工業社製 MT-6 を用いて測定した。紫外・可視線吸収スペクトルは、日本分光社製 V-570 を用いて測定した。円二色性(CD)は、日本分光社製 J720-WN を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、ポンプに日本分光社製 PU-980、検出器に日本分光社製 UV-970、記録計に日本分光社製 807-IT を用いた。

2 章の実験

グルコシル化反応の一般的実験操作 (方法 A)

フェノール **22** (9 mg, 0.1 mmol)と 2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -D-グルコピラノシル フルオリド **11a** (52 mg, 0.15 mmol)と 2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルピリジン(DTBMP) (82 mg, 0.4 mmol)を CH₂Cl₂ (2 ml)に溶かし、BF₃•Et₂O (0.05 ml, 0.4 mmol)を室温に加えた。室温で 1 時間攪拌後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えて反応を終了させた。CH₂Cl₂ で抽出後、有機層を無水 MgSO₄ で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 1:1)で分離生成して **22** (41 mg, 98%)を得た。

4'-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -D-グルコピラノシル)-*p*-クマル酸メチル (**12a**)と 4'-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-*p*-クマル酸メチル(**12b**)

方法 A に従って、*p*-クマル酸メチル(**10**) (9 mg, 0.05 mmol)をグルコシル化することにより **12a,b** (23 mg, 92%)を得た。

12a のデータ:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -164.5$ (c 1.26, CHCl₃); mp 152-153 °C; IR (KBr) 2955, 1751, 1368, 1225, 1041 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.01 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.03 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 3.78 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 15.0, 4.8$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J = 10.0, 3.7$ Hz), 5.14 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 5.67 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-1), 6.33 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 16.0$ Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125

MHz) δ 20.6 ($\times 3$), 20.7, 51.7, 61.5, 68.2, 69.9, 70.3, 94.0, 116.7, 116.8, 129.4, 129.7, 143.9, 157.5, 167.5, 169.5, 170.1, 170.5; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{24}H_{28}O_{12}Na$ $[M+Na]^+$, 531.1478, Found 531.1503.

12b のデータ:

$[\alpha]_D^{27} = -21.0$ (c 1.0, $CHCl_3$); mp 152-153 °C; IR (KBr) 2954, 1752, 1373, 1233, 1046 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.04 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 3.80 (3H, s, OCH_3), 9.03 (1H, ddd, $J = 10.3, 5.4, 2.5$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 12.2, 2.5$ Hz), 4.29 (1H, dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 5.17 (1H, dd, $J = 10.3, 8.8$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 8.8, 7.8$ Hz), 5.31 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.35 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 16.2$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 20.5, 20.6 ($\times 3$), 51.6, 61.9, 68.2, 71.1, 72.2, 72.6, 98.6, 116.8, 117.1, 129.6, 129.6, 143.8, 158.2, 167.4, 169.2, 169.3, 170.2, 170.5; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{24}H_{28}O_{12}Na$ $[M+Na]^+$, 531.1478, Found 531.1504.

2,6-ジメトキシフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド(**19**)

方法 A に従って、2,6-ジメトキシフェノール(**13**) (15 mg, 0.1 mmol)をグルコシル化することにより **19** (47 mg, 98%)を得た。

IR (KBr) 2941, 1759, 1601, 1219, 1049 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.00 (9H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 3.67 (1H, ddd, $J = 10.3, 4.9, 2.5$ Hz), 3.79 (6H, s, OCH_3), 4.10 (1H, dd, $J = 12.2, 2.5$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 12.2, 4.9$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 5.22 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J = 10.3, 8.8$ Hz), 5.30 (1H, dd, $J = 8.8, 7.4$ Hz), 6.55 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125

MHz) δ 20.6, 20.7 ($\times 2$), 56.24, 62.3, 68.5, 71.9, 72.0, 73.1, 76.7, 77.0, 77.3, 101.3, 105.6, 124.8, 134.6, 153.2, 169.3, 169.4, 170.4, 170.6; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{22}H_{28}O_{12}Na$ $[M+Na]^+$, 507.1478, Found 507.1472.

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド
(**20**)

方法 A に従って、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール(**14**) (21 mg, 0.1 mmol)をグルコシル化することにより **20** (49 mg, 91%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} = -27.0$ (c 1.0, $CHCl_3$); mp 156–157 °C; IR (KBr) 2958, 1747, 1375, 1236, 1052 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.28 (9H, s), 1.32 (9H, s), 1.97 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 2.03(3H, s, OAc), 2.05(3H, s, OAc), 3.87 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.9, 2.4$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 12.3, 2.4$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 12.3, 5.9$ Hz), 5.17 (1H, dd, $J = 9.8, 9.3$ Hz), 5.28 (1H, t, $J = 9.3, 9.0$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.5$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 20.6 ($\times 2$), 20.7 ($\times 2$), 29.9, 31.5, 34.3, 34.9, 62.1, 68.4, 71.3, 71.8, 73.3, 97.4, 113.4, 123.5, 124.3, 137.7, 144.8, 152.9, 169.3, 169.4, 170.3, 170.5; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{28}H_{40}O_{10}Na$ $[M+Na]^+$, 559.2523, Found 559.2519.

4-メトキシフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド(**21**)^{lit}

方法 A に従って、4-メトキシフェノール(**16**) (12 mg, 0.1 mmol)をグルコシル化することにより **21** (42 mg, 93%)を得た。

IR (KBr) 2964, 1744, 1509, 1228, 1035 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.01 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 3.75 (3H, s, OCH_3),

3.78 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.4, 2.5$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 12.2, 2.5$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.14 (1H, dd, $J = 9.8, 9.5$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J = 9.5, 7.3$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.6 ($\times 3$), 20.7, 55.6, 62.0, 68.3, 71.3, 72.0, 72.8, 100.3, 114.6, 118.7, 150.9, 155.8, 169.3, 169.4, 170.2, 170.6; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 477.1375, Found 477.1373.

フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド(**22**)

方法 A に従って行った。

mp 103-104 °C; IR (KBr) 2960, 1752, 1371, 1228, 1037 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.02 (3H, s, OAc), 2.03 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 3.84 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.4, 2.5$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 12.2, 2.5$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 7.8, 1\text{H}$), 5.15 (1H, dd, $J = 9.8, 9.3$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J = 9.3, 7.8$ Hz), 5.28 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.28 (2H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.6 ($\times 4$), 62.0, 68.3, 71.2, 72.0, 72.7, 99.1, 117.0, 123.3, 129.6, 156.9, 169.3, 169.4, 170.2, 170.5; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 477.1266, Found 477.1267.

4-ニトロフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシド(**23a**)と 4-ニトロフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド(**23b**)

方法 A に従って、4-ニトロフェノール **6** (14 mg, 0.1 mmol) をグルコシル化することにより **23a** と **23b** の混合物(45 mg, 96%)を得た。

23a のデータ:

IR (KBr) 2928, 1747, 1521, 1232, 1042 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.02 (6H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 4.01 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.9, 2.4$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 12.5, 4.9$ Hz), 5.06 (1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 5.15 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.67 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-1), 7.19 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 9.0$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.5, 20.6 ($\times 2$), 20.7, 61.4, 68.0, 68.7, 69.7, 70.1, 94.2, 116.5, 125.9, 143.2, 160.6, 169.5, 170.1 ($\times 2$), 170.4; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_{12}\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 492.1142, Found 492.1118.

23b のデータ:

IR (KBr) 2945, 1758, 1522, 1237, 1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.02 (3H, s, OAc), 2.04 (6H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 3.91 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.4, 2.5$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 12.2, 4.5$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz), 5.16 (1H, dd, $J = 9.8, 9.3$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 9.3, 7.3$ Hz), 5.30 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 9.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.5, 20.6 ($\times 2$), 61.8, 68.0, 70.9, 72.4 ($\times 2$), 98.1, 116.6, 125.8, 143.3, 161.1, 169.1, 169.3, 170.1, 170.4; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_{12}\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 492.1131, Found 492.1118.

4-メトキシカルボニルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシド(**24a**)と 4-メトキシカルボニルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド(**24b**)

方法 A に従って、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル(**18**) (8 mg, 0.05 mmol)をグルコシル化することにより **24a** と **24b** の混合物(23 mg, 96%)を得た。

24a のデータ:

IR (KBr) 2958, 1747, 1608, 1232, 1045 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.04 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 3.88 (3H, s), 4.00–4.06 (2H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 12.2, 4.9$ Hz), 5.04 (1H, dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.68 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.6 ($\times 3$), 20.7, 52.1, 61.5, 68.2, 68.3, 69.9, 70.3, 93.9, 116.1, 125.0, 131.6, 159.5, 166.4, 169.5, 170.1, 170.5; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 505.1338, Found 505.1322.

24b のデータ:

IR (KBr) 2960, 1748, 1608, 1232, 1078 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.01 (3H, s, OAc), 2.03 (6H, s, OAc $\times 3$), 2.05 (3H, s, OAc), 3.87 (3H, s, CH_3), 3.88–3.90 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 12.2, 2.5$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 12.2, 5.6$ Hz), 5.14 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.26 (1H, dd, $J = 9.0, 7.6$ Hz), 5.29 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.5, 20.6 ($\times 3$), 52.0, 61.9, 68.2, 71.0, 72.2, 72.6, 98.2, 116.2, 125.1, 131.5, 160.1, 166.4, 169.2, 169.3, 170.1, 170.5; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 505.1307, Found 505.1322.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-ベンゾイル- α -D-グルコピラノース (**29a**) と

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-ベンゾイル- β -D-グルコピラノース (**29b**)

方法 A に従って、安息香酸(**25**) (12 mg, 0.1 mmol)をグルコシル化することにより分離不能のジアステレオマーの混合物として **29a** と **29b** の混合物(33 mg,

93%)を得た。それぞれのスペクトルは、混合物のまま測定した。

IR (KBr) 2953, 1742, 1370, 1236, 1032 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) **29a** のピーク (ピークの一部は、**29b** のピークと重なっているため解析できなかった): δ 4.20 (1H, ddd, $J = 10.2, 4.4, 2.0$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.49 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); **29b** のピーク: δ 1.96 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.03 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 3.92 (1H, ddd, $J = 10.0$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 4.30 (1H, dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz), 5.15-5.21 (1H, m), 5.31-5.33 (2H, m), 5.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.43 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.5, 20.6, 20.7, 61.5, 67.9, 70.1, 72.7, 72.8, 92.3, 128.4, 128.6, 130.2, 134.0, 164.5, 169.3, 169.4, 170.0, 170.6; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 475.1216, Found 475.1219.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-シンナモイル- β -D-グルコピラノース(**30**)

方法 A に従って、桂皮酸(**26**) (15 mg, 0.1 mmol)をグルコシル化することにより **30** (34 mg, 71%)を得た。

IR (KBr) 2960, 1758, 1636, 1226, 1037 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -18.5$ (c 1.0, CHCl_3); mp 141-142 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.00 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 2.03 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 3.88 (1H, ddd, $J = 9.3, 4.4, 2.4$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz), 5.16 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 5.23 (1H, dd, $J = 9.3, 7.8$ Hz), 5.29 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.39 (3H, m), 7.52 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 16.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.6 ($\times 3$), 20.7, 61.5, 67.8, 70.3, 72.7, 72.8, 91.9, 116.2, 128.4,

129.0, 130.9, 133.8, 147.5, 164.7, 169.3, 169.4, 170.1, 170.6; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{23}H_{26}O_{11}Na$ $[M+Na]^+$, 501.1373, Found 501.1376.

1-*O*-(4-*O*-アセチル-*p*-クマロイル)-2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノース(**31**)

方法 A に従って、4-*O*-アセチル-*p*-クマル酸(**27**) (21 mg, 0.1 mmol)をグルコシル化することにより **31** (36 mg, 67%)を得た。

$[\alpha]_D^{22} = -17.9$ (c 1.0, $CHCl_3$); mp 162-163 °C; IR (KBr) 2958, 1746, 1640, 1228, 1041 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.99 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.28 (3H, s, OAc), 3.88 (1H, ddd, $J = 12.5, 9.5, 2.4$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz), 4.29 (1H, dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz), 5.14 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.22 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.28 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.34 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 16.1$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 20.5, 20.7, 21.1, 61.5, 67.8, 70.2, 72.7, 91.9, 116.3, 122.2, 129.6, 131.5, 146.3, 152.6, 164.5, 169.0, 169.3, 169.4, 170.1, 170.6; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{25}H_{28}O_{13}Na$ $[M+Na]^+$, 559.1428, Found 559.1426.

2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-ステアロイル- β -D-グルコピラノース(**32**)

方法 A に従って、ステアリン酸(**28**) (28 mg, 0.1 mmol)をグルコシル化することにより **32** (38 mg, 62%)を得た。

$[\alpha]_D^{24} = -1.1$ (c 1.0, $CHCl_3$); mp 69-70 °C; IR (KBr) 2919, 1755, 1371, 1224, 1041 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.23 (28H, brs), 1.58

(2H, m), 1.99 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.33 (2H, m), 3.82 (1H, ddd, $J = 9.3, 4.4, 2.4$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz), 5.09-5.14 (2H, m), 5.23 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 5.71 (1H, d, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.1, 20.5 ($\times 2$), 20.7, 22.7, 24.5, 28.9, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6 ($\times 2$), 29.7, 31.9, 34.0, 61.5, 67.8, 70.2, 72.7, 72.8, 91.5, 169.1, 169.4, 170.1, 170.6, 171.8; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 637.3552, Found 637.3564.

3 章の実験

シリル化合物合成の一般的実験操作(方法 B)

p-クマル酸メチル(**10**) (178 mg, 1 mmol)とイミダゾール(272mg, 4 mmol)を DMF (5 ml)に溶解し攪拌後、TBDMSCl (301 mg, 2 mmol)を室温に加えた。2 時間攪拌後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えて反応を終了させた。AcOEt で抽出後、有機層を無水 MgSO₄で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 6:1)で分離生成してシリルエーテル **36** (231 mg, 79%)を得た。

アセチル化合物合成の一般的実験操作(方法 C)

p-クマル酸メチル(**10**) (356 mg, 2 mmol)をピリジン(2 ml)に溶解し、Ac₂O (1 ml)を室温に加えた。19 時間攪拌した後、反応溶液に AcOEt を加えて 1N HCl で洗浄した。飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した後、有機層を無水 MgSO₄で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 2:1)で分離生成してアセチル体 **60** (365 mg, 83%)を得た。

脱シリル化及び脱アセチル化反応の一般的実験操作(方法 D)

TBDPS エーテル **36** (58 mg, 0.2 mmol)を CH₃CN (1 ml)に溶かし、TMG (92 mg, 0.8 mmol)を室温に加えた。50℃で 1 時間攪拌後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えて反応を終了させた。AcOEt で抽出後、有機層を無水 MgSO₄で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 1:1)で分離生成してフェノール **10** (33 mg, 92%)を得た。

45 は、我々の方法に従ってグルコシル化²⁵⁾した後シリル化して合成した。シリルエーテル **41**⁷²⁾と **42**⁷³⁾は、既知化合物でスペクトルデータは、文献と一致した。

4'-O-(*tert*-ブチルジメチルシリル)クマル酸メチル(**36**)

方法 B に従って合成した。

IR (neat) 2956, 2853, 1714, 1634, 1600 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.20 (6H, s), 0.97 (9H, s), 3.77 (3H, s), 6.28 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 16.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -4.4, 18.2, 25.6, 51.5, 115.5, 120.5, 127.7, 129.7, 144.6, 157.9, 167.7; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$, 292.1495, Found 292.1468.

4'-O-(*tert*-ブチルジフェニルシリル)クマル酸メチル(**37**)

方法 B に従って、*p*-クマル酸メチル(**10**) (267 mg, 1.5 mmol)を TBDPSCl (454 mg, 1.65 mmol)とイミダゾール(112mg, 1.65 mmol)でシリル化して **37** (516 mg, 83%)を得た。

IR (KBr) 2960, 2859, 1713, 1637, 1602 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.10 (9H, s), 3.76 (3H, s), 6.23 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35-7.45 (6H, m), 7.56 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.70 (4H, dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 19.4, 26.5, 51.5, 115.4, 120.2, 127.5, 127.9, 129.5, 130.1, 132.4, 135.5, 144.6, 157.7, 167.7; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$, 416.1808, Found 416.1825.

2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)ナフタレン(**38**)

方法 B に従って、2-ナフトール(**46**) (288 mg, 2 mmol)を TBDMSCl (452 mg, 3 mmol)とイミダゾール(204 mg, 3 mmol)でシリル化して **38** (411 mg, 80%)を得た。
IR (neat) 2957, 2858, 1630, 1600, 1508 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.23 (6H, s), 1.01 (9H, s), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.31 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.0$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -4.3, 18.3, 25.7, 114.9, 122.1, 123.7, 126.1, 126.7, 127.6, 129.3, 134.6, 153.5; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$, 258.1440, Found 258.1449.

1-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-メトキシベンゼン(**39**)

方法 B に従って、4-メトキシフェノール(**47**) (372 mg, 3 mmol)を TBDMSCl (678 mg, 4.5 mmol)とイミダゾール(306 mg, 4.5 mmol)でシリル化して **39** (692 mg, 97%)を得た。
IR (neat) 2931, 1508, 1235, 923, 830 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.15 (6H, s), 0.96 (9H, s), 3.74 (3H, s), 6.75 (4H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -4.5, 18.2, 25.7, 55.6, 114.5, 120.6, 149.4, 154.1; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$, 238.1389, Found 238.1376.

2-アセチル-1-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-メトキシベンゼン(**40**)

方法 B に従って、2-アセチル-4-メトキシフェノール(**48**) (499 mg, 3 mmol)を TBDMSCl (678 mg, 4.5 mmol)とイミダゾール(306 mg, 4.5 mmol)でシリル化して **40** (776 mg, 92%)を得た。

IR (neat) 2957, 2859, 1671, 1602, 1255 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.28 (6H, s), 0.99 (9H, s), 2.55 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -3.9, 18.5, 25.9, 31.3, 55.4, 105.8, 106.8, 123.9, 132.2, 157.0, 163.7, 198.5; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 281.1573, Found 281.1561.

1,4'-ジ-O-(*tert*-ブチルジフェニルシリル)-4'-ヒドロキシベンジルアルコール
(43)

方法 B に従って、4'-ヒドロキシベンジルアルコール(248 mg, 2 mmol)を TBDMSCl (1.649 g, 6 mmol)とイミダゾール(408 mg, 6 mmol)でシリル化して **43** (762 mg, 63%)を得た。

IR (neat) 2959, 2858, 1509, 1256, 1113 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.03 (9H, s), 1.08 (9H, s), 4.61 (2H, s), 6.71 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30-7.42 (12H, m), 7.63 (4H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.71 (4H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 19.3, 19.5, 26.6, 26.9, 65.3, 119.4, 127.1, 127.6, 127.7, 129.6, 129.8, 133.1, 133.5, 133.7, 135.6, 154.5; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}]^+$, 600.2880, Found 600.2879.

3,17-ジ-O-(*tert*-ブチルジフェニルシリル)-3,17-エストラジオール(**44**)

方法 B に従って、3,17-エストラジオール(272 mg, 1 mmol)を TBDPSCl (825 mg, 3 mmol)とイミダゾール(204 mg, 3 mmol)でシリル化して **44** (582 mg, 78%)を得た。

$[\alpha]^{25.9}_{\text{D}} -2.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (KBr) 2958, 2857, 1497, 1256, 1113 cm^{-1} ; ^1H NMR

(CDCl₃, 500 MHz) δ 0.86 (3H, s), 1.07 (9H, s), 1.08 (9H, s), 0.91-1.62 (11H, m), 1.70-1.75 (1H, m), 1.80-1.83 (1H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.09-2.13 (1H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 3.68 (3H, t, J = 8.1 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.33-7.42 (12H, m), 7.65-7.72 (4H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 11.7, 19.4, 19.5, 23.3, 26.3, 26.6, 27.1, 27.2, 29.5, 30.8, 37.0, 38.7, 43.9, 44.0, 49.3, 82.5, 116.7, 119.5, 125.9, 127.3, 127.4, 127.7, 129.4, 129.5, 129.7, 133.0, 133.3, 134.4, 135.0, 135.5, 136.0, 137.7, 153.1; HRMS (EI) Calcd. for C₅₀H₆₀O₂Si₂ [M]⁺, 748.4132, Found 748.4117.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(4'-O-*tert*-ブチルジメチルシリル)クマロイル- β -D-グルコピラノース (**45**)

方法 B に従って、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(*p*-クマロイル)- β -D-グルコピラノース (**53**) (208 mg, 0.42 mmol) を TBDPSCl (190 mg, 1.26 mmol) とイミダゾール (86 mg, 1.26 mmol) でシリル化して **44** (216 mg, 84%) を得た。

[α]^{23.1}_D -19.5 (c = 1.0, CHCl₃); IR (KBr) 2958, 1748, 1511, 1231, 1072 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 0.22 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.87 (1H, ddd, J = 10.1, 4.3, 2.2 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 12.6, 2.2 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 12.6, 4.3 Hz), 5.15 (1H, t, J = 9.5 Hz), 5.22 (1H, dd, J = 9.5, 8.1 Hz), 5.28 (1H, t, J = 9.5 Hz), 5.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.25 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 16.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ -4.4, 18.2, 20.5, 20.7, 25.6, 61.5, 67.9, 70.3, 72.7, 72.8, 91.8, 113.7, 120.6, 127.2, 130.1, 147.2, 158.5, 164.9, 169.3, 169.4, 170.1, 170.6; HRMS (FAB) Calcd. For C₂₉H₄₀O₁₂SiNa [M+Na], 631.2187, Found 631.2188.

1-*O*-(*tert*-ブチルジメチルシリル)-4'-ヒドロキシルベンジルアルコール(**50**)

方法 D に従って、ジシリルエーテル **42** (71 mg, 0.2 mmol)を脱シリル化して **50** (34 mg, 71%)を得た。

IR (neat) 3318, 2956, 2858, 1616, 1256 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 4.64 (s, 2H), 4.85 (s, 1H, OH), 6.76 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -5.2, 18.4, 26.0, 64.7, 115.1, 127.8, 133.6, 154.5; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$, 238.1389, Found 238.1377.

1-*O*-(*tert*-ブチルジフェニルシリル)-4'-ヒドロキシルベンジルアルコール(**51**)

方法 D に従って、ジシリルエーテル **43** (61 mg, 0.1 mmol)を脱シリル化して **51** (41 mg, 84%)を得た。

IR (neat) 3331, 2959, 2858, 1615, 1212 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.06 (9H, s), 4.67 (1H, s, OH), 4.68 (2H, s), 6.77 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34-7.42 (6H, m), 7.67 (4H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 19.3, 26.9, 65.3, 115.0, 127.7, 129.6, 133.4, 133.7, 135.6, 154.5; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$, 362.1702, Found 362.1698.

17-*O*-(*tert*-ブチルジフェニルシリル)-3,17-エストラジオール (**52**)

CNCH_3 (0.5 ml)と TMG(0.5 ml)にシリルエーテル **44** (61 mg, 0.1 mmol)を溶かし、50℃で 1 時間攪拌した後、方法 D に従った後処理と分離精製を行って **51** (47 mg, 92%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27.4} -4.4$ ($c = 0.5$, CHCl_3); IR (KBr) 3424, 2930, 2857, 1428, 1113 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.88 (3H, s), 0.94-1.66 (9H, m), 1.07 (9H, s), 1.76-1.80 (1H, m),

1.84 (1H, dt, $J = 12.6, 3.4$), 2.04 (1H, dt, $J = 11.4, 4.2$ Hz), 2.16-2.21 (1H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 3.69 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 4.50 (1H, s, OH), 6.52 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34-7.43 (6H, m), 7.67 (4H, t, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 11.7, 19.4, 23.3, 26.4, 27.1, 29.6, 30.8, 37.0, 38.8, 43.9, 44.0, 49.3, 82.5, 112.6, 115.2, 126.5, 127.4, 129.4, 129.5, 133.0, 134.5, 135.0, 136.0, 138.3, 153.2; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$, 510.2954, Found 510.2975.

2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-(*p*-クマロイル)- β -D-グルコピラノース (**53**)

方法 D に従って、シリルエーテル **45** (300 mg, 0.56 mmol) を脱シリル化して **53** (225 mg, 84%) を得た。

mp 194-195 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{26.8} -29.8$ ($c = 0.3$, CHCl_3); IR (KBr) 3357, 2942, 1754, 1721, 1228 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.90 (1H, ddd, $J = 10.0, 4.4, 2.2$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz), 4.32 (1H, dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz), 5.71 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 5.24 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 5.30 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 5.54 (1H, s, OH), 5.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 16.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.6, 20.7, 61.5, 67.9, 70.4, 72.7, 72.8, 91.8, 113.5, 116.0, 126.7, 130.4, 147.2, 158.4, 165.0, 169.5, 170.1, 170.8; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 517.1322, Found 517.1332.

4-クロロ安息香酸 *tert*-ブチルジメチルシリルエステル (**54**)

方法 B に従って、4-クロロ安息香酸 (**57**) (156 mg, 1 mmol) を TBDPSCl (550 mg,

2 mmol)とイミダゾール(136 mg, 2 mmol)でシリル化して **54** (385 mg, 97%)を得た。

IR (neat) 2959, 2933, 1712 1287 1116 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.19 (9H, s), 7.37-7.46 (8H, m), 7.72 (4H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 19.4, 26.9, 27.0, 27.1, 127.8, 128.8, 128.9, 129.7, 130.2, 131.6, 131.7, 131.8, 135.3, 139.7, 164.7; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{ClSi}$ $[\text{M}-^t\text{Bu}]^+$, 337.0452, Found 337.0443.

2,4,6-トリメチル安息香酸 *tert*-ブチルジメチルシリルエステル(**55**)

方法 B に従って、2,4,6-トリメチル安息香酸(**58**) (164 mg, 1 mmol)を TBDPSCl (550 mg, 2 mmol)とイミダゾール(136 mg, 2 mmol)でシリル化して **55** (149 mg, 37%)を得た。

IR (neat) 2959, 2933, 1713, 1271, 1082 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.14 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.30 (6H, s), 6.83 (2H, s), 7.35-7.44 (6H, m), 7.74 (4H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 19.3, 20.5, 21.1, 27.1, 127.7, 128.7, 130.1, 131.7, 132.0, 135.6, 135.7, 137.9, 139.2, 169.0 HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}-^t\text{Bu}]^+$, 345.1311, Found 345.1308.

3-*O*-(*tert*-ブチルジフェニルシリル)コラニック酸 *tert*-ブチルジメチルシリルエステル(**56**)

方法 B に従って、リトコリック酸 (164 mg, 1 mmol)を TBDPSCl (1.099 mg, 4 mmol)とイミダゾール(272 mg, 4 mmol)でシリル化して **56** (348 mg, 41%)を得た。
 $[\alpha]^{26.7}_{\text{D}} +22.6$ ($c = 0.8$, CHCl_3); IR (neat) 2931, 2859, 1734, 1241, 1112 cm^{-1} ; ^1H

NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.60 (3H, s), 0.68-1.98 (26H, m), 0.80 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.04 (9H, s), 1.10 (9H, s), 2.33-2.39 (1H, m), 2.46-2.53 (1H, m), 3.60 (1H, sept, J = 4.6 Hz), 7.33-7.43 (12H, m), 7.65-7.68 (8H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 12.0, 18.3, 19.1, 20.8, 23.3, 24.2, 26.4, 26.6, 26.9, 27.0, 27.2, 28.2, 30.8, 31.2, 33.2, 34.5, 35.3, 35.4, 35.8, 36.6, 40.1, 40.3, 42.1, 42.8, 56.1, 56.4, 73.6, 127.4, 127.7, 129.4, 130.0, 132.1, 134.8, 134.9, 135.0, 135.3, 135.8, 173.5; HRMS (EI) Calcd. for C₅₂H₆₇O₃Si₂ [M-^tBu]⁺, 795.4629, Found 795.4628.

3-*O*-(*tert*-ブチルジフェニルシリル)コラニック酸(**59**)

CNCH₃ (1 ml)と THF (1 ml)の混合溶媒にジシリル体 **56** (85 mg, 0.1 mmol)を溶かした後、TMG (46mg, 0.4 mmol)を加えて 50℃で 1 時間攪拌した。反応溶液に、方法 D に従った後処理と分離精製を行ってモノシリル体 **59** (56 mg, 92%)を得た。
[α]_D^{27.1} +31.4 (c = 1.5, CHCl₃); IR (neat) 2934, 2863, 1708, 1216, 1111 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.62 (3H, s), 0.68-1.94 (26H, m), 0.80 (3H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.04 (9H, s), 2.22-2.28 (1H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 3.61 (1H, sept, J = 4.6 Hz), 7.33-7.41 (6H, m), 7.67 (4H, dt, J = 7.9, 1.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 12.0, 18.3, 19.1, 20.8, 23.3, 24.2, 26.4, 27.0, 27.2, 28.2, 30.8, 31.0, 34.5, 35.3, 35.4, 35.8, 36.6 40.1, 40.3 42.1, 42.8, 56.0, 56.4, 73.6, 127.4, 129.4, 134.9, 135.0, 135.8, 180.0; HRMS (EI) Calcd. for C₃₆H₄₉O₃Si [M-^tBu]⁺, 557.3451, Found 557.3461.

4'-*O*-アセチル-*p*-クマル酸メチル(**60**)

方法 C に従って、*p*-クマル酸メチル(**10**) (356 mg, 2 mmol)をピリジン(2 ml)と

Ac₂O (1 ml)でアセチル化して **60** (365 mg, 83%)を得た。

mp 80-81 °C; IR (KBr) 1759, 1713, 1640, 1510, 1233 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.31 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.39 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.54 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 21.1, 51.7, 118.0, 122.1, 129.2, 132.1, 143.7, 152.1, 167.2, 169.1; HRMS (EI) Calcd. for C₁₂H₁₂O₄ [M]⁺, 220.0736, Found 220.0744.

エストラジオール 3,17-ジアセタート(**61**)

方法 C に従って、3,17-エストラジオール (272 mg, 1 mmol)をピリジン(2 ml)と Ac₂O (1 ml)でアセチル化して **61** (325 mg, 91%)を得た。

mp 123-124; [α]_D^{25.4} +43.4 (c = 1.0, CHCl₃); IR (KBr) 2925, 2875, 1765, 1737, 1197 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.81 (3H, s), 1.22-1.58 (7H, m), 1.69-1.76 (1H, m), 1.84-1.89 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.15-2.30 (3H, m), 2.25 (3H, s), 2.83-2.86 (2H, m), 4.67 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.82 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 8.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 12.0, 21.1, 21.2, 23.3, 26.0, 27.0, 27.6, 29.5, 36.9, 38.2, 42.9, 44.0, 49.9, 82.7, 118.6, 121.5, 126.4, 137.9, 138.2, 148.5, 169.8, 171.2; HRMS (FAB) Calcd. for C₂₂H₂₈O₄Na [M+Na]⁺, 379.1885, Found 379.1905.

エストラジオール 17-モノアセタート(**62**)

CNCH₃ (0.5 ml)と TMG (0.5 ml)の混合溶媒にアセタート体 **61** (71 mg, 0.2 mmol)を溶かした後、50℃で 1 時間攪拌した。反応溶液に、方法 D に従った後処理と分離精製を行って **62** (52 mg, 83%)を得た。

mp 216-217 °C; $[\alpha]^{25.6}_D +44.3$ (c = 1.0, CHCl₃); IR (KBr) 3432, 2936, 2870, 1711, 1277 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.81 (3H, s), 1.21-1.60 (7H, m), 1.69-1.75 (1H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.13-2.28 (3H, m), 2.75-2.87 (2H, m), 4.67 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 4.67 (1H, s, OH), 6.54 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.60 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 8.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 12.0, 21.2, 23.2, 26.2, 27.2, 27.6, 29.6, 36.9, 38.6, 42.9, 43.8, 49.8, 82.8, 112.7, 115.2, 126.5, 132.5, 138.2, 153.4, 171.4; HRMS (EI) Calcd. for C₂₀H₂₆O₃ [M]⁺, 314.1882, Found 314.1882.

4 章の実験

7-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシル)ナリンゲニン(**65a**).

64 (272 mg, 1.0 mmol)とD-グルコシルブロミド**8a** (617 mg, 1.5 mmol)をキノリン(7 ml)に溶解し、Ag₂CO₃ (414 mg, 1.5 mmol)を加えた後、3時間室温で攪拌した。反応溶液にCH₃OHを加えた後、少量のシリカゲルを詰めたカラムを通過させて無機塩を取り除き、減圧濃縮した。残渣にAcOEtを加え、1N HClと食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 1:1)で分離精製して**65a** (483 mg, 80%)を泡状の白色固体として得た。**65a**は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離不能な1:1のジアステレオ混合物であった。

: IR (KBr) 3421, 1756, 1644, 1374, 1227 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 1.95 (4.5H, s), 1.97 (1.5H, s), 2.00 (6H, s), 2.74 (1H, dd, *J* = 17.3, 2.5 Hz), 3.35 (0.5H, dd, *J* = 17.3, 11.8 Hz), 3.38 (0.5H, dd, *J* = 17.3, 11.8 Hz), 4.05 (1H, dd, *J* = 12.2, 2.0 Hz), 4.15 (1H, dd, *J* = 12.2, 6.4 Hz), 4.28 (1H, ddd, *J* = 9.8, 6.4, 2.0 Hz), 4.97 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.05 (1H, dd, *J* = 9.8, 7.8 Hz), 5.35 (0.5H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.36 (0.5H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.51 (0.5H, dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz), 5.52 (0.5H, dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz), 5.64 (0.5H, d, *J* = 7.8 Hz, 1-H), 5.66 (0.5H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1), 6.10 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.14 (0.5H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.15 (0.5H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 9.58 (0.5H, s, OH), 9.59 (0.5H, s, OH), 12.02 (0.5H, s, OH), 12.04 (0.5H, s, OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 20.3, 20.4 (×2), 42.1, 42.2, 61.7, 68.1, 70.5, 71.1, 71.9, 78.9 (×2), 95.4, 95.5, 96.1 (×2), 96.5, 103.9 (×2), 115.2, 128.4, 128.5 (×2), 128.6, 157.9 (×2), 162.9, 163.0, 163.8 (×2), 169.1, 169.4, 169.6,

170.0, 197.5 ($\times 2$); HRMS (FAB) Calcd. for $C_{29}H_{30}O_{14}Na$ ($M+Na^+$) 625.1533, Found 625.1548.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -L-グルコピラノシルブロミド (**8b**).

Ac_2O (70 ml)に $AcONa$ (5 g)を加えて $150^\circ C$ に加熱し、少しずつL-グルコースを加え、全てを加え終わった後10分間 $150^\circ C$ のまま加熱した。反応溶液に氷を入れて冷却後、析出した固体を吸引ろ過で集めた。これをジエチルエーテルで再結晶してアセチルグルコース(15.897g, 73%)を得た。引き続き、アセチルグルコース(3.9g, 10 mmol)を $AcOH$ に溶かし、これに30% $HBr-AcOH$ (20ml)を加えて室温で14.5時間攪拌した。反応溶液を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で中和し飽和食塩水で洗浄後、 CH_3Cl で抽出し、有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、ジエチルエーテルで再結晶して**8b** (3.668 g, 83%)を得た。

: mp $87-88^\circ C$; $[\alpha]_D^{24} -197.3^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); IR (KBr) 1745, 1384, 1229, 1108, 1042 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.08 (3H, s), 4.11 (1H, dd, $J = 12.2, 2.0$ Hz), 4.28 (1H, ddd, $J = 10.0, 4.2, 2.0$ Hz), 4.31 (1H, dd, $J = 12.2, 4.2$ Hz), 4.82 (1H, dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz), 5.14 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 5.54 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, H-1); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz); δ 20.5, 20.6 ($\times 3$), 61.0, 67.2, 70.2, 70.6, 72.1, 86.5, 169.4, 169.8 ($\times 2$), 170.5; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{14}H_{19}O_9BrNa$ ($M+Na^+$) 433.0110, Found 433.0111; Anal. calcd for $C_{14}H_{19}O_9Br$: C, 40.89; H, 4.66. Found: C, 40.78; H, 4.67.

7-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -L-グルコピラノシル)ナリンゲニン (**65b**)

65aの合成方法に従って、**64** (0.545 g, 2.0 mmol)をL-グルコシルブロミド **8b**

(1.234 g, 3.0 mmol)で、グルコシル化して**65b** (0.975 g, 81%)を泡状の白色固体として得た。得られた化合物は、シリカゲルクロマトグラフィーで分離不能の1:1のジアステレオ混合物であった。

: IR (KBr) 3385, 1757, 1644, 1374, 1224 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.95 (4.5H, s), 1.96 (1.5H, s), 2.00 (6H, s), 2.73 (1H, dd, $J = 17.1, 2.9$ Hz), 3.35 (0.5H, dd, $J = 17.1, 11.8$ Hz), 3.37 (0.5H, dd, $J = 17.1, 11.8$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J = 12.2, 2.5$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 12.2, 6.5$ Hz), 4.27 (1H, ddd, $J = 9.8, 6.5, 2.5$ Hz), 4.97 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.04 (1H, dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz), 5.34 (0.5H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.35 (0.5H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.50 (0.5H, dd, $J = 11.8, 2.5$ Hz), 5.51 (0.5H, dd, $J = 11.8, 2.5$ Hz), 5.64 (0.5H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 5.65 (0.5H, d, $J = 7.8$ Hz, 1-H), 6.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.14 (0.5H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.15 (0.5H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.57 (0.5H, s, OH), 9.58 (0.5H, s, OH), 12.01 (0.5H, s, OH), 12.03 (0.5H, s, OH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 20.2, 20.3 ($\times 2$), 42.0, 42.1, 61.6, 67.9, 70.4, 71.0, 71.8, 78.7, 78.8, 95.3, 95.4, 96.0 ($\times 2$), 96.4, 103.7, 103.8, 115.1, 128.3, 128.4 ($\times 2$), 128.5, 157.8 ($\times 2$), 162.8, 163.0, 163.6, 163.7, 169.0, 169.3, 169.5, 169.8, 197.4 ($\times 2$); HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_{14}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 625.1533, Found 625.1555; Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$: C, 57.81; H, 5.02. Found: C, 57.81; H, 5.20.

7-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル)アピゲニン(**70a**)

65a (90 mg, 0.15 mmol)とDDQ (68 mg, 0.3 mmol)を1,4-ジオキサン (5 ml)に溶解した後、110°Cで15時間加熱環流した。反応溶液を、そのままシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 1:2)で分離精製し、**70a** (75

mg, 83%)を白色固体として得た。

: mp 207-208 °C; $[\alpha]_D^{26}$ -28.8° (c 0.3, DMSO); IR (KBr) 3431, 1748, 1654, 1603, 1233 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.97 (3H, s), 2.01 (6H, 2s), 2.02 (3H, s), 4.11 (1H, dd, J = 12.2, 2.0 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 12.2, 5.9 Hz), 4.33 (1H, ddd, J = 9.8, 5.9, 2.0 Hz), 5.01 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.10 (1H, dd, J = 9.8, 8.3 Hz), 5.39 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-1), 6.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.87 (1H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.39 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 20.2, 20.3, 20.4, 61.6, 67.9, 70.4, 71.1, 71.8, 95.1, 96.4, 99.2, 103.2, 105.9, 116.0, 120.9, 128.6, 156.8, 161.3, 161.4, 161.5, 164.4, 169.0, 169.3, 169.5, 169.9, 182.0; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_{14}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 623.1377, Found 623.1391; Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$: C, 58.00; H, 4.70. Found: C, 58.01; H, 4.92.

7-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -L-グルコピラノシル)アピゲニン(70b)

70aの合成方法に従って、65b (1.145 g, 1.9 mmol)を、DDQ (863 mg, 3.8 mmol)で酸化することにより70b (0.919 g, 81%)を白色固体として得た。

: mp 207-208 °C; $[\alpha]_D^{27}$ +28.7° (c 0.3, DMSO); IR (KBr) 3422, 1748, 1659, 1607, 1246 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.97 (3H, s), 2.01 (6H, 2s), 2.02 (3H, s), 4.11 (1H, dd, J = 12.2, 2.0 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 12.2, 5.9 Hz), 4.34 (1H, ddd, J = 9.6, 5.9, 2.0 Hz), 5.01 (1H, t, J = 9.6 Hz), 5.10 (1H, dd, J = 9.6, 8.3 Hz), 5.39 (1H, t, J = 9.6 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-1), 6.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.89 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.40 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 20.2, 20.3, 20.4, 61.6, 68.0, 70.4, 71.1, 71.8,

95.1, 96.4, 99.2, 103.2, 105.9, 116.0, 120.9, 128.6, 156.8, 161.3, 161.4, 161.5, 164.4, 169.0, 169.3, 169.5, 169.9, 182.0; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{29}H_{30}O_{14}Na$ ($M+Na^+$) 623.1377, Found 623.1400; Anal. calcd for $C_{29}H_{28}O_{14}$: C, 58.00; H, 4.70. Found: C, 58.02; H, 4.94.

7,4'-ジ-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル)アピゲニン(**71a**)

D-グルコシルフルオリド **11a** (105 mg, 0.3 mmol)と**70a** (90 mg, 0.15 mmol)とTMG (17 mg, 0.15 mmol)とDTBMP (123 mg, 0.6 mmol)を CH_2Cl_2 (0.5 ml)とクロロベンゼン(3 ml)の混合溶液に溶解し、 $BF_3 \cdot Et_2O$ (80 μ l, 0.6 mmol)を室温で加えた。反応溶液を室温で1時間攪拌後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加えAcOEtで抽出し、有機層を、無水 $MgSO_4$ で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(AcOE: $CHCl_3$ = 1:4 とヘキサン:AcOEt = 1:1)で分離精製し**71a**(98 mg, 70%)を泡状の白色固体として得た。

: $[\alpha]_D^{27}$ -43.1° (c 0.1, $CHCl_3$); IR (KBr) 1752, 1656, 1615, 1237, 1042 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.97 (6H, s), 2.02 (18H, s), 4.08 (1H, dd, J = 12.7, 2.5 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 12.7, 2.5 Hz), 4.18 (1H, dd, J = 12.7, 5.9 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 12.7, 5.9 Hz), 4.32 (2H, m), 5.01 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.02 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.10 (2H, dd, J = 9.8, 7.8 Hz), 5.39 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.41 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1), 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1), 6.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.03 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.90 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 20.4, 20.5 ($\times 2$), 20.6 ($\times 2$), 61.7, 61.8, 68.1, 70.7, 70.8, 71.2, 71.4, 72.1 ($\times 2$), 95.5, 96.6, 96.7, 99.5, 104.8, 106.2, 116.9, 125.0, 128.7, 157.1, 159.3, 161.5, 161.8, 163.8, 169.4 ($\times 2$), 169.6, 169.7, 169.9,

170.3 ($\times 2$), 182.3; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{43}H_{47}O_{23}$ ($M+H^+$) 931.2508, Found 931.2499; Anal. calcd for $C_{43}H_{46}O_{23}$: C, 55.48; H, 4.98. Found: C, 55.47; H, 5.07.

2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -L-グルコピラノシルフルオリド (**11b**)

ポリエチレンの反応容器に**8b**の合成で得たアセチル-L-グルコース (3.0g, 7.7 mmol) を入れトルエン (10ml) を加えて溶解し、70% HF-pyridine (6ml) を氷浴下でゆっくり加えた後、室温で21時間攪拌した。反応溶液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で中和後、飽和食塩水で洗浄し、 Ac_2O で抽出した。有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: $AcOEt$ = 1:1) で分離精製して**11b** (1.754 g, 63%) を得た。

:mp 106-107 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -89.1° (c 1.0, $CHCl_3$); IR (KBr) 1747, 1380, 1229, 1041, 923 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.00 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.08 (3H, s), 4.12 (1H, dd, J = 12.3, 2.2 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 10.0, 4.2, 2.2 Hz), 4.26 (1H, dd, J = 12.3, 4.2 Hz), 4.93 (1H, ddd, J = 24.2, 10.0, 2.9 Hz), 5.12 (1H, t, J = 10.0 Hz), 5.47 (1H, t, J = 10.0 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 52.8, 2.9 Hz, H-1); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 20.5 ($\times 2$), 20.6, 61.2, 67.4, 69.4, 69.8, (d, J = 4.6 Hz), 70.2 (d, J = 23.8 Hz), 103.7 (d, J = 227.8 Hz), 169.4, 169.9 ($\times 2$), 170.5; HRMS (FAB) Calcd. for $C_{14}H_{19}O_9FNa$ ($M+Na^+$) 373.0911, Found 373.0913; Anal. calcd for $C_{14}H_{19}O_9F$: C, 48.00; H, 5.47. Found: C, 48.14; H, 5.48.

7,4'-ジ-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -L-グルコピラノシル)アピゲニン (**71b**)

71aの合成方法に従って、**70b** (90 mg, 0.15 mmol) を、**11b** (105 mg, 0.3 mmol) とグルコシル化することにより**71b** (101 mg, 72%) を泡状の白色固体として得た。

: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +43.0^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); IR (KBr) 1755, 1656, 1611, 1234, 1042 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.97 (6H, s), 2.01 (6H, s), 2.02 (12H, s), 4.08 (1H, dd, $J = 12.7, 2.5$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 12.7, 2.5$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 12.7, 5.9$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 12.7, 5.9$ Hz), 4.32 (2H, m), 5.01 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.10 (2H, dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz), 5.39 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.42 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.76 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.91 (1H, s, OH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 20.2, 20.3 ($\times 3$), 20.4, 61.5, 61.6, 67.9, 70.4, 70.6, 71.0, 71.1, 71.8 ($\times 2$), 95.3, 96.4, 99.3, 104.6, 106.0, 116.6, 124.8, 128.5, 156.9, 159.1, 161.3, 161.6, 163.4, 169.0 ($\times 2$), 169.2, 169.3, 169.5 ($\times 2$), 169.9 ($\times 2$), 182.1; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{O}_{23}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 931.2508, Found 931.2529; Anal. calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{O}_{23}$: C, 55.48; H, 4.98. Found: C, 55.49; H, 5.07.

7-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-4'-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -L-グルコピラノシル)アピゲニン(**71c**)

71aの合成方法に従って、**70a** (120 mg, 0.2 mmol)を、**11b** (140 mg, 0.4 mmol)とグルコシル化することにより**71c** (123 mg, 66%)を泡状の白色固体として得た。

: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -25.5^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); IR (KBr) 1757, 1657, 1619, 1233, 1039 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.97 (6H, s), 2.02 (18H, s), 4.08 (1H, dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 12.7, 2.4$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 12.2, 6.4$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 12.7, 5.9$ Hz), 4.33 (2H, m), 5.01 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.10 (2H, dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz), 5.39 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.42 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 5.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 6.47 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (1H,

d, $J = 2.0$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.91 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 20.2, 20.3, 20.4 ($\times 2$), 20.5, 61.6 ($\times 2$), 67.9, 70.4, 70.6, 71.0, 71.1, 71.8, 71.9, 95.3, 96.4, 99.2, 104.6, 106.0, 116.6, 124.8, 128.5, 156.9, 159.1, 161.3, 161.6, 163.5, 169.0, 169.1, 169.3 ($\times 2$), 169.5, 169.6, 169.9 ($\times 2$), 182.1; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{O}_{23}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 931.2508, Found 931.2501; Anal. calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{O}_{23}$: C, 55.48; H, 4.98. Found: C, 55.49; H, 5.07.

7-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -L-グルコピラノシル)-4'-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシル)アピゲニン(**71d**)

71aの合成方法に従って、**70b** (90 mg, 0.15 mmol)を**11a** (105 mg, 0.3 mmol)とグルコシル化することにより**71d** (95 mg, 68%)を泡状の白色固体として得た。

: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +25.8^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); IR (KBr) 1756, 1657, 1618, 1233, 1039 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 1.97 (6H, s), 2.02 (18H, s), 4.08 (1H, dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 12.7, 2.4$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 12.2, 6.4$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 12.7, 5.9$ Hz), 4.33 (2H, m), 5.01 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.10 (2H, dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz), 5.39 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.42 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.91 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 20.2, 20.3 ($\times 3$), 20.4, 61.6 ($\times 2$), 67.9, 70.4, 70.6, 71.0, 71.1, 71.8, 71.9, 95.3, 96.4, 99.3, 104.6, 106.0, 116.6, 124.8, 128.5, 156.9, 159.1, 161.3, 161.6, 163.4, 169.0 ($\times 2$), 169.2, 169.3, 169.5 ($\times 2$), 169.9 ($\times 2$), 182.1; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{O}_{23}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 931.2508, Found 931.2504; Anal. calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{O}_{23}$: C, 55.48; H, 4.98. Found: C, 55.48; H, 5.20.

7,4'-ジ-O-(β-D-グルコピラノシル)アピゲニン(**5a**)

71a (102 mg, 0.11 mmol)をCH₃OH (2 ml)とCHCl₃ (1 ml)の混合溶媒に溶解し、NaOCH₃ (30 mg)を室温で加えた。2時間攪拌後、反応溶液は、Dowex 50W-8X(H⁺)で中和した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をEtOHで再結晶して**5a**(60 mg, 92%)を白色固体として得た。

: mp 180-181 °C; $[\alpha]_D^{28}$ -55.5° (c 0.1, DMSO); IR (KBr) 3422, 1656, 1609, 1242, 1075 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 3.17 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.46 (5H, m), 3.70 (4H, m), 5.03 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H-1), 5.06 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1), 6.45 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.98 (1H, s), 7.20 (2H, d, *J* = 8.8), 8.06 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 12.88 (1H, s, OH).4つのプロトン分のシグナルが、H₂Oのシグナルと重なった; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 60.6 (×2), 69.5, 69.6, 73.0, 73.1, 76.4, 76.5, 77.1, 94.9, 99.6, 99.8 (×2), 104.0, 105.4, 116.6, 123.8, 128.2, 157.0, 160.4, 161.1, 163.0, 163.6, 182.0; HRMS (FAB) Calcd. for C₂₇H₃₁O₁₅ (M+H⁺) 595.1663, Found 595.1659.

7,4'-ジ-O-(β-L-グルコピラノシル)アピゲニン(**5b**)

71aの合成方法に従って、**71d** (93 mg, 0.1 mmol)はNaOCH₃で脱保護後、再結晶で**5b** (52 mg, 88%)を白色固体として得た。

: mp 180-181 °C; $[\alpha]_D^{27}$ +54.8° (c 0.1, DMSO); IR (KBr) 3420, 1663, 1609, 1242, 1075 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 3.17 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.46 (5H, m), 3.70 (4H, m), 5.03 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H-1), 5.06 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1), 6.45 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.97 (1H, s), 7.20 (2H, d, *J* = 8.8), 8.06

(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.87 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 60.6 ($\times 2$), 69.5, 69.6, 73.1 ($\times 2$), 76.4, 76.5, 77.1, 94.9, 99.6, 99.8 ($\times 2$), 104.1, 105.4, 116.6, 123.8, 128.2, 157.0, 160.4, 161.1, 163.0, 163.6, 182.0; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_{15}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 595.1663, Found 595.1673.

7-*O*-(β -D-グルコピラノシル)-4'-*O*-(β -L-グルコピラノシル)アピゲニン(**5c**)

5aの合成方法に従って、**71b** (93 mg, 0.1 mmol)を NaOCH_3 で脱保護後、再結晶することにより**5c** (54 mg, 92%)を白色固体として得た。

: mp 190-191 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -11.9° (c 0.3, DMSO); IR (KBr) 3393, 1660, 1609, 1242, 1075 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 3.17 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.46 (5H, m), 3.70 (4H, m), 5.03 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-1), 5.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 6.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 8.8$), 8.06 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.88 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (MDSO- d_6 , 125 MHz) δ 60.6 ($\times 2$), 69.5, 69.6, 73.1 ($\times 2$), 76.4, 76.5, 77.1, 94.9, 99.6, 99.8, 99.9, 104.1, 105.4, 116.6, 123.8, 128.2, 157.0, 160.4, 161.1, 163.0, 163.6, 182.0; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_{15}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 595.1663, Found 595.1664

7-*O*-(β -L-グルコピラノシル)-4'-*O*-(β -D-グルコピラノシル)アピゲニン(**5d**)

51aの合成方法に従って、**71c** (56 mg, 0.06 mmol)は、 NaOCH_3 で脱保護後、再結晶によって**5d** (34 mg, 94%)を白色固体として得た。

: mp 190-191 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ +11.9° (c 0.3, DMSO); IR (KBr) 3490, 1666, 1609, 1241, 1075 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 3.17 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.46 (5H, m), 3.70 (4H, m), 5.03 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-1), 5.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 6.45

(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 8.8$), 8.06 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.88 (1H, s, OH).; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 60.6 ($\times 2$), 69.5, 69.6, 73.0, 73.1, 76.4, 76.5, 77.1, 94.9, 99.6, 99.8, 99.9, 104.1, 105.4, 116.6, 123.8, 128.2, 157.0, 160.4, 161.1, 163.0, 163.6, 182.0; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_{15}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 595.1663, Found 595.1668.

7-*O*-(β -D-グルコピラノシル)アピゲニン(**72a**).

71a (30 mg, 0.05 mmol)を CH_3OH (3 ml)とTHF (3 ml)の混合溶媒に溶かし、 NaOCH_3 (15 mg)を室温で加えた。13時間攪拌後、Dowex 50W-8X(H^+)で中和した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をEtOHで再結晶し、**72a** (20 mg, 93%)を白色固体として得た。

: mp 238-239 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ -42.1° (c 0.2, DMSO); IR (KBr) 3452, 1656, 1608, 1178, 1073 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 3.1-3.2 (1H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-1), 6.44 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.37 (1H, s, OH), 12.95 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 60.6, 69.5, 73.1, 76.4, 77.1, 94.8, 99.5, 99.9, 102.9, 105.3, 116.0, 120.7, 128.5, 156.9, 161.1, 162.9, 164.3, 181.9; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_{10}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 433.1135, Found 433.1133

7-*O*-(β -L-グルコピラノシル)アピゲニン(**72b**)

72aの合成方法に従って、**71b** (30 mg, 0.05 mmol)は、 NaOCH_3 で脱保護後、再結晶によって**72b** (20 mg, 93%)を白色固体として得た。

: mp 238-239 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -43.6° (c 0.2, DMSO); IR (KBr) 3443, 1655, 1612, 1177,

1085 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 3.1–3.2 (1H, m), 3.4–3.5 (2H, m), 3.6–3.7 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-1), 6.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.37 (1H, s, OH), 12.95 (1H, s, OH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 60.6, 69.5, 73.1, 76.4, 77.1, 94.8, 99.5, 99.9, 103.1, 105.3, 115.9, 121.0, 128.5, 156.9, 161.1, 161.3, 162.9, 164.2, 181.9; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_{10}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 433.1135, Found 433.1115.

7-*O*-(*tert*-ブチルジメチルシリル)ナリンゲニン(**66**)と7,4'-ジ-*O*-(*tert*-ブチルジメチルシリル)ナリンゲニン(**67**).

64 (1.361g, 5.0 mmol)とイミダゾール(0.681g, 10.0 mmol)をDMF (10 ml)に溶解し、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド(0.754g, 5.0 mmol)を室温に加えた。13時間攪拌後、反応溶液に Et_2O を加え飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 2:1)で分離精製して**66** (1.033 g, 53%)と**67** (0.185 g, 7%)を黄色のアモルファス状の固体として得た。

66のデータ: IR (KBr) 3612, 2958, 2935, 1638, 1179 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 0.22 (6H, s), 0.95 (9H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 17.1, 3.0$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 17.1, 12.8$ Hz), 4.96 (1H, s, OH), 5.33 (1H, dd, $J = 12.8, 3.0$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.92 (1H, s, OH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ -4.4, 18.2, 25.5, 43.3, 78.9, 99.9, 101.3, 103.6, 115.7, 128.0, 130.7, 156.1, 162.8, 163.9, 165.0, 196.1; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Si}$ (M^+) 386.1550, Found 386.1546.

67のデータ: IR (KBr) 2957, 2935, 1642, 1166, 839 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 0.19 (6H, s), 0.22 (6H, s), 0.97 (9H, s), 0.94 (9H, s), 2.75 (1H, dd, J = 17.1, 2.9 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 17.1, 13.2 Hz), 5.32 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz); δ -4.4, 18.2, 25.5, 25.6, 43.4, 79.0, 99.9, 101.2, 103.6, 120.4, 127.6, 131.0, 156.3, 162.9, 163.9, 165.0, 196.2; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}_2$ (M^+) 500.2414, Found 500.2434.

7-*O*-(*tert*-ブチルジメチルシリル)-4'-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシル)ナリンゲニン(**73**)と4'-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシル)ナリンゲニン(**74**)

11a (263 mg, 0.75 mmol)と**66** (193 mg, 0.5mmol)とDTBMP (411 mg, 2.0 mmol)を CH_2Cl_2 (3 ml)に溶解し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.25 ml, 2.0 mmol)を室温で加えた。1時間後、反応溶液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 3:2 (**73**の場合)とヘキサン:AcOEt = 1:1 (**74**の場合))で分離精製することにより**73** (253 mg, 71%)を白色のアモルファスとして得、**74** (51 mg, 17%)を白色固体として得た。**73**と**74**の両方とも分離不能な1:1のジアステレオ混合物として得られた。

73のデータ: IR (KBr) 2958, 1755, 1644, 1370, 1223 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 0.22 (3H, s), 0.94 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.77 (1H, dd, J = 17.1, 3.0 Hz), 3.04 (0.5H, dd, J = 17.1, 12.7), 3.05 (0.5H, dd, J = 17.1, 12.7 Hz), 3.85 (1H, ddd, J = 9.8, 5.4, 2.0 Hz), 4.15 (0.5H, dd, J = 12.2, 2.0 Hz),

4.16 (0.5H, dd, $J = 12.2, 2.0$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz), 5.08 (0.5, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 5.09 (0.5H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 5.16 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.26 (1H, dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz), 5.29 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J = 12.7, 3.0$ Hz), 5.95 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.88 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -4.4, 18.2, 20.5, 20.6, 20.7, 25.5, 43.3, 61.9, 68.3, 71.2, 72.1, 72.7, 99.0, 99.8, 101.3, 103.6, 117.3, 127.7, 133.4, 157.1, 162.6, 164.0, 165.0, 169.2, 169.4, 170.2, 170.5, 195.7; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_{14}\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 739.2398, Found 739.2380.

74のデータ: IR (KBr) 3422, 2961, 1755, 1641, 1231 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.78 (1H, dd, $J = 17.1, 3.0$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 17.1, 12.7$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 9.5, 5.3, 2.0$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 12.2, 5.3$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 7.8$, H-1), 5.16, (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.26 (1H, dd, $J = 9.5, 7.8$ Hz), 5.29 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.37 (1H, dd, $J = 12.7, 3.0$ Hz), 5.85 (1H, br, OH), 5.95 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.99 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 20.6, 20.7, 43.1, 61.9, 68.3, 71.2, 72.1, 72.7, 78.6, 95.5, 96.8, 98.9, 103.1, 117.2, 117.3, 127.7, 133.3, 157.1, 163.0, 164.3, 165.0, 169.4, 169.5, 170.4, 170.7, 195.6; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_{14}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 625.1533, Found 625.1512.

7-*O*-(*tert*-ブチルジメチルシリル)アピゲニン(**68**)

66 (387 mg, 1.0 mmol)とDDQ (454 mg, 2.0 mmol)を1,4-ジオキサン(5 ml)に溶解し、110 °Cで15時間環流した。反応溶液を、そのままシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 3:2)にのせ、分離精製して**68** (310 mg, 81%)

を白色の固体として得た。

: mp 176-177 °C; IR (KBr) 3452, 2957, 2933, 1653, 1602 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.26 (6H, s), 0.98 (9H, s), 5.79 (1H, s, OH), 6.28 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.55 (1H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.69 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -4.4, 18.2, 25.5, 98.8, 103.9, 104.0, 105.9, 116.2, 123.3, 128.4, 157.6, 159.6, 161.9, 162.4, 164.5, 182.7; HRMS (EI) Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Si}$ (M^+) 384.1393, Found 384.1388

7,4'-ジ-*O*-(*tert*-ブチルジメチルシリル)アピゲニン(**69**)

67 (100 mg, 0.2 mmol)とDDQ (91 mg, 0.4 mmol)を1,4-ジオキサン(5 ml)に溶解し、110 °Cで17時間環流した。反応溶液を、そのままシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン: AcOEt = 6:1)にのせて分離精製して**69** (44 mg, 44%)を白色固体として得た。

: mp 99-100 °C; IR (KBr) 2932, 1655, 1604, 1272, 1165 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.23 (6H, s), 0.26 (6H, s), 0.99 (18H, s), 6.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.55 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.7 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -4.4, 18.2, 25.5, 25.6, 98.7, 103.9, 104.3, 106.0, 120.6, 124.1, 128.1, 157.6, 159.3, 162.0, 162.3, 164.2, 182.6; HRMS (EI) Calcd. For $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}_2$ (M^+) 498.2258, Found 498.2239

7-*O*-(*tert*-ブチルジメチルシリル)-4'-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシル)アピゲニン(**76a**) (**73**からの合成)

73 (93 mg, 0.13 mmol)とDDQ (59 mg, 0.26 mmol)を1,4-ジオキサン(5 ml)に溶か

し、110℃で17時間環流した。反応溶液を、そのままシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 3:2)にのせて分離精製して**76a** (8 mg, 9%)を、白色のアモルファスとして得た。

: $[\alpha]_D^{24}$ -18.3° (c 0.2, CHCl₃); IR (KBr) 2958, 2936, 1759, 1608, 1234 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 0.28 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 4.08 (1H, dd, *J* = 12.3, 2.0 Hz), 4.20 (1H, dd, *J* = 12.3, 5.6 Hz), 4.31 (1H, ddd, *J* = 10.0, 5.6, 2.0 Hz), 5.02 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.10 (1H, dd, *J* = 9.8, 7.8 Hz), 5.43 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.76 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1), 6.27 (1H, d, *J* = 2.5), 6.68 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.00 (1H, s), 7.16 (2H, d, *J* = 9.3 Hz), 8.12 (2H, d, *J* = 9.3 Hz), 12.84 (1H, s, OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ -3.2, 17.7, 20.3, 20.4, 20.5, 25.8, 61.6, 68.0, 70.6, 71.0, 71.9, 94.1, 96.5, 99.0, 103.8, 104.3, 116.6, 125.2, 128.4, 157.4, 159.0, 161.4, 162.8, 164.4, 169.1, 169.3, 169.6, 170.0, 181.8; HRMS (FAB) Calcd. for C₃₅H₄₃O₁₄Si (M+H⁺) 715.2422, Found 715.2435

4'-*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシル)アピゲニン(**75a**) (**74**からの合成)

74 (271 mg, 0.45 mmol)とDDQ (204 mg, 0.9 mmol)を1,4-ジオキサン(5 ml)に溶解し、110 °Cで14時間環流した。反応溶液を、そのままシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 1:2)にのせて分離精製して**75a**(67 mg, 25%)を白色固体として得た。

: mp 154-155 °C; $[\alpha]_D^{24}$ -21.0° (c 0.2, THF); IR (KBr) 3421, 1755, 1656, 1620, 1233 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (6H, s), 4.08 (1H, dd, *J* = 12.2, 2.0 Hz), 4.20 (1H, dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz), 4.30 (1H, ddd, *J* = 9.8, 5.4,

2.0 Hz), 5.02 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 7.8, 9.8$ Hz), 5.42 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 6.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.86 (1H, s, OH), 12.85 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 20.2, 20.3, 20.4, 61.5, 67.9, 70.6, 71.0, 71.8, 94.0, 96.5, 98.9, 103.8, 104.3, 116.6, 125.1, 128.4, 157.3, 158.9, 161.4, 162.8, 164.3, 169.0, 169.3, 169.5, 169.9, 181.8; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{O}_{14}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 601.1557, Found 601.1554.

68から75aと76aへのグルコシル化反応

11a (140 mg, 0.4 mmol)と68 (77 mg, 0.2 mmol)とDTBMP (164 mg, 0.8 mmol)をPhCl(3 ml)に溶解し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.1 ml, 0.8 mmol)を室温で加えた。1時間攪拌後、反応溶液に飽和 NaHCO_3 を加え、AcOEtで抽出し、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 3:2 (76aの場合)とヘキサン:AcOEt = 1:2 (75aの場合))で分離精製し76a (63 mg, 44%)と75a (34 mg, 28%)をそれぞれ得た。

68から75bと76bへのグルコシル化反応

76aと75aの合成方法に従って、68 (77mg, 0.2mmol)をL-グルコシルフルオリド11b (140mg, 0.4 mmol)でグルコシル化して76b (40 mg, 28 %)を白色のアモルファスとして75b (47 mg, 39 %)を白色固体として得た。:

76bのデータ:

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +18.3^\circ$ (c 0.2, CHCl_3); IR (KBr) 2960, 2934, 1753, 1655, 1607, 1235 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 0.27 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s),

2.02 (3H, s), 4.08 (1H, dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 12.3, 5.5$ Hz), 4.31 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.5, 2.2$ Hz), 5.03 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 9.8, 7.9$, Hz), 5.43 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 7.9$, H-1), 6.26 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 12.83 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ -4.7, 17.9, 20.2, 20.3, 20.4, 25.3, 61.5, 67.9, 70.6, 71.0, 71.9, 96.4, 98.8, 103.2, 104.4, 105.4, 116.5, 124.9, 128.5, 157.0, 159.1, 161.2, 161.6, 163.2, 169.0, 169.2, 169.5, 169.9, 182.0; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{O}_{14}\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 715.2422, Found 715.2420.

75bのデータ:

mp 154-155 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +21.2^\circ$ (c 0.2, CHCl_3); IR (KBr) 3397, 1754, 1656, 1619, 1234 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz); δ 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (6H, s), 4.08 (1H, dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz), 4.30 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.4, 2.2$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz), 5.42 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 8.3$, H-1), 6.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.85 (1H, s, OH), 12.85 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 20.2, 20.3, 20.4, 61.5, 67.9, 70.6, 70.9, 71.8, 94.0, 96.5, 98.9, 103.8, 104.3, 116.6, 125.1, 128.3, 157.3, 158.9, 161.4, 162.7, 164.3, 169.0, 169.2, 169.5, 169.9, 181.7; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{O}_{14}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 601.1557, Found 601.1548.

76aから**75a**への脱シリル化

76a (36 mg, 0.05 mmol)をTHF (2 ml)に溶解し、TBAF \cdot 3H $_2$ O (63 mg, 0.2 mmol)を室温に加えた。20分後、反応溶液に飽和NH $_4$ Cl水溶液を加えAcOEtで抽出し、

有機層を無水MgSO₄で乾燥させた。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 1:1)で分離精製して**75a** (27 mg, 90%)を得た。

76bから**75b**への脱シリル化

75aの合成方法に従って、**76b** (114 mg, 0.16 mmol)を、TBAF・3H₂Oで脱シリル化して**75b** (87 mg, 91%)を得た。

4'-O-(β-D-グルコピラノシル)アピゲニン(**77a**)

75a (30 mg, 0.05 mmol)をCH₃OH (3 ml)とTHF (1 ml)の混合溶媒に溶かし、NaOCH₃ (30 mg)を室温で加えた。15時間攪拌後、反応溶液をDowex 50W-8X(H⁺)で中和した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をEtOHで再結晶して**77a** (21 mg, 95%)を白色固体として得た。

: mp 173-174 °C; $[\alpha]_D^{27}$ -29.0° (c 0.2, DMSO); IR (KBr) 3449, 1656, 1610, 1168, 1075 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz); δ 3.1-3.2 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 5.02 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H-1), 6.20 (1H, d, *J* = 2.0), 6.51 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.89 (1H, s), 7.18 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.03 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 10.85 (1H, s, OH), 12.89 (1H, s, OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125MHz) δ 60.6, 69.6, 73.1, 76.5, 77.1, 94.0, 98.9, 99.8, 103.8, 103.8, 116.5, 123.9, 128.1, 157.3, 160.2, 161.4, 163.1, 164.2, 181.8; HRMS (FAB) Calcd. for C₂₁H₂₁O₁₀ (M+H⁺) 433.1135, Found 433.1137.

4'-O-(β-L-グルコピラノシル)アピゲニン(**77b**)

77aの合成方法に従って、**75b** (30 mg, 0.05 mmol)はNaOCH₃で脱保護した後、

再結晶することによって**77b** (20 mg, 91 %)を白色固体として得た。

: mp 173-174 °C; $[\alpha]_D^{25} +29.1^\circ$ (c 0.2, DMSO); IR (KBr) 3456, 1656, 1609, 1168, 1075 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 3.1-3.2 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-1), 6.19 (1H, d, $J = 2.0$), 6.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.91 (1H, s, OH), 12.89 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 60.6, 69.6, 73.1, 76.5, 77.1, 94.0, 98.9, 99.8, 103.7, 103.8, 116.5, 123.9, 128.1, 157.3, 160.2, 161.4, 163.0, 164.3, 181.7 ; HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_{10}$ (M^+) 433.1135, Found 433.1138.

5 章の実験

7-*O*-メチルナリンゲニン(**79a**)と 7,4'-*O*-ジメチルナリンゲニン(**79b**)

64 (1.634 g, 6 mmol)と K₂CO₃ (0.829 g, 6 mmol)を DMF (20 ml)に溶解し、CH₃I (0.56 ml, 9 mmol)を室温で加えた。12 時間攪拌後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え AcOEt で抽出し、有機層を無水 MgSO₄ で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 2:1)で分離精製して **79a** (1.300 g, 76%)と **79b** (56 mg, 3%)をそれぞれ白色固体として得た。

79a のデータ: mp 144-143 °C; IR (KBr) 3241, 1642, 1520, 1459, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.77 (1H, dd, *J* = 17.2, 3.0 Hz), 3.07 (1H, dd, *J* = 17.2, 13.1), 3.79 (3H, s, OCH₃), 5.06 (1H, s, OH), 5.34 (1H, dd, *J* = 13.1, 3.0 Hz), 6.03 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.05 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 11.99 (1H, s, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 43.3, 55.7, 79.0, 94.2, 95.1, 103.1, 115.6, 127.9, 130.5, 156.0, 162.7, 164.0, 167.8, 195.8; HRMS (EI) Calcd. for C₁₆H₁₄O₅ [M]⁺, 286.0841, Found 286.0854.

79b のデータ:

mp 114-115 °C; IR (KBr) 2950, 1630, 1307, 1212, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.77 (1H, dd, *J* = 17.2, 3.0 Hz), 3.08 (1H, dd, *J* = 17.2, 13.2 Hz), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 5.34 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz), 6.02 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.05 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 12.01 (1H, s, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 43.2, 55.3, 55.6, 79.0, 94.2, 95.1, 103.1, 114.2, 127.7, 130.4, 160.0, 162.9, 164.1, 167.9, 196.0; HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₁₆O₅ [M]⁺, 300.0998, Found 300.1009.

5,4'-ジアセトキシ-7-メトキシフラバノン(**81**)

79a (3.722 g, 13 mmol)と Et₃N (14.5 ml, 104 mmol)と DMAP (1.588g, 13 mmol)を CH₂Cl₂ (80 ml)に溶解し、AcCl (7.4 ml, 104 mmol)を室温で加えた。15 時間室温で攪拌後、AcOEt を加え、1N HCl で洗浄した。飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和後、有機層を無水 MgSO₄ 乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 3:2)分離精製して **81** (4.315 g, 90%)を白色固体として得た。

: mp 103-104 °C; IR (KBr) 2954, 1768, 1621, 1444, 1189 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.30 (3H, s, OAc), 2.37 (3H, s, OAc), 2.71 (1H, dd, *J* = 16.6, 3.0 Hz), 2.98 (1H, dd, *J* = 16.6, 13.5 Hz), 3.81 (3H, s, OCH₃), 5.44 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.0 Hz), 6.27 (1H, d, *J* = 2.6), 6.41 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 21.1, 45.0, 55.8, 78.9, 99.4, 104.7, 107.8, 121.9, 127.2, 135.8, 150.7, 151.6, 163.8, 165.2, 169.0, 169.2, 188.2; HRMS (FAB) Calcd. for C₂₀H₁₉O₇ [M+H]⁺, 371.1131, Found 371.1132.

4'-アセトキシ-5-ヒドロキシ-7-メトキシフラバン(**82**)

81 (2.103 g, 5.1 mmol)を THF (18 ml)と H₂O (9 ml)の混合溶媒に溶解し、NaBH₄ (386 mg, 10.2 mmol)を 0 °C で加えた。0 °C で 30 分攪拌後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、AcOEt で抽出し、無水 MgSO₄ で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 2:1)で分離精製し **82** (1.356 g, 85%)を白色固体として得た。

: mp 169-170 °C; IR (KBr) 3374, 2960, 1747, 1629, 1198 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 270

MHz) δ 1.9-2.1 (1H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.29 (3H, s, OAc), 2.6-2.7 (2H, m), 3.71 (3H, s, OCH₃), 4.78 (1H, s, OH), 4.98 (1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 19.0, 21.2, 29.5, 55.3, 77.1, 94.2, 94.8, 101.8, 121.5, 127.1, 139.0, 150.1, 154.4, 156.4, 159.1, 169.4; HRMS (FAB) Calcd. for C₁₈H₁₈O₅ [M+H]⁺, 314.1154, Found 314.1145.

4'-アセトキシ-6-C-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシ-7-メトキシフラバン(**83a**)と 4'-アセトキシ-8-C-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシ-7-メトキシフラバン(**84**)と 4'-アセトキシ-5-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-α-D-グルコピラノシルオキシ)-7-メトキシフラバン(**85a**)と 4'-アセトキシ-5-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-7-メトキシフラバン(**85b**)

82 (189 mg, 0.6 mmol)と **80a** (163 mg, 0.3 mmol)と MS 5Å (0.9 g)を CH₂Cl₂ (5 ml)に加えて攪拌した後、BF₃•Et₂O (7.6 μl, 0.06 mmol)を室温で加えた。室温で 90 分間攪拌後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えて AcOEt で抽出し、有機層を無水 MgSO₄ で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 5:2 とヘキサン:AcOEt = 3:2)で分離精製し **83a** と **85a** と **85b** の混合物 (187 mg, 74%, **83a**:**85a**:**85b** = 75:17:8)と **84** (17 mg, 7%)をそれぞれ泡状の固体として得た。全てのグルコシル体は、1:1 の分離不能なジアステレオ混合物であり、さらに ¹H-NMR によって回転異性体があることが観測された。:

84 のデータ:

IR (KBr) 3424, 1759, 1609, 1200, 1066 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.75-2.00 (1H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.28 (3H, s, OAc), 2.52-2.69 (2H, m), 3.45-3.90 と 4.10-5.12 (16H, m), 3.62 と 3.71 (3H, s, OCH_3), 5.96 (0.4H, s, H-6), 6.02 (0.6H, s, H-6), 6.80-7.55 (24H, m); HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{52}\text{H}_{53}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 837.3639, Found 837.3633.

4'-アセトキシ-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-7-メトキシフラバン(**87a**)と 4'-アセトキシ-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-7-メトキシフラバン(**87b**) (**85a** と **85b** から合成)

85a と **85b** (84 mg, 0.1 mmol)の混合物を CH_3OH (2 ml)と AcOEt (2 ml)の混合溶媒に溶解し、20 wt% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (7 mg)を加えた。室温で1気圧の水素雰囲気下で3.5時間攪拌した後、反応溶液を CH_3OH でセライトを用いてろ過した。得られたろ液を減圧濃縮し、粗生成物をピリジン(0.5 ml)に溶解した後、 Ac_2O (0.5 ml)を室温に加えた。24時間攪拌した後、反応溶液に AcOEt を加えて1N HCl で洗浄した。飽和 NaHCO_3 水溶液で中和した後、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン: AcOEt = 1:1)で分離精製後 **87a** (31 mg, 47%)と **87b** (17 mg, 26%)をそれぞれアモルファスとして得た。**87a** と **87b** は、それぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離不能な 1:1 のジアステレオ混合物だった。

87a のデータ:

IR (KBr) 2958, 1755, 1223, 1147, 1042 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 1.90-2.00 (1H, br), 1.96 (1.5H, s, OAc), 1.97 (1.5H, s, OAc), 1.99 (6H, s, OAc), 2.00 (1.5H, s, OAc), 2.04 (1.5H, s, OAc), 2.19-2.25 (1H, br), 2.26 (3H, s, OAc), 2.67-2.73

(2H, m), 3.67 (3H, s, OCH₃), 3.99–4.22 (3H, m), 5.03–5.10 (3H, m), 5.50 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.72 (0.5H, d, J = 2.7 Hz, H-1''), 5.73 (0.5H, d, J = 2.7 Hz, H-1''), 6.20 (0.5H, d, J = 2.6 Hz), 6.21 (0.5H, d, J = 2.6 Hz), 6.31 (0.5H, d, J = 2.6 Hz), 6.32 (0.5H, d, J = 2.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz); HRMS (FAB) Calcd. for C₃₂H₃₇O₁₄ [M+H]⁺, 645.2183, Found 645.2194.

87b のデータ:

IR (KBr) 2939, 1754, 1219, 1141, 1048 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 1.84–1.95 (1H, m), 1.96 (1.5H, s, OAc), 1.97 (1.5H, s, OAc), 1.98 (1.5H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 2.01 (1.5H, s, OAc), 2.02 (1.5H, s, OAc), 2.04 (1.5H, s, OAc), 2.11–2.18 (1H, m), 2.26 (3H, s, OAc), 2.37–2.55 (2H, m), 3.68 (3H, s, OCH₃), 4.06 (0.5H, dd, J = 12.3, 2.8 Hz), 4.07 (0.5H, dd, J = 12.3, 2.8 Hz), 4.18 (0.5H, dd, J = 12.3, 5.9 Hz), 4.19 (0.5 H, dd, J = 12.3, 5.9 Hz), 4.25–4.29 (1H, m), 4.96 (0.5H, t, J = 9.8 Hz), 4.97 (0.5H, t, J = 9.8 Hz), 5.03 (0.5H, dd, J = 10.3, 2.0 Hz), 5.05 (0.5H, dd, J = 10.3, 2.0 Hz), 5.07 (0.5H, dd, J = 9.8, 8.1 Hz), 5.08 (0.5H, dd, J = 9.8, 8.1 Hz), 5.40 (0.5H, t, J = 9.8 Hz), 5.41 (0.5H, t, J = 9.8 Hz), 5.46 (1H, d, J = 8.1, H-1''), 6.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.25 (0.5H, d, J = 2.2 Hz), 6.26 (0.5H, d, J = 2.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz); HRMS (FAB) Calcd. for C₃₂H₃₇O₁₄ [M+H]⁺, 645.2183, Found 645.2180.

5,4'-ジアセトキシ-8-C-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-7-メトキシフラバン(**88**)

84 (50 mg, 0.06 mmol)を CH₃OH (1 ml)と AcOEt (1 ml)の混合溶媒に溶解し、20 wt% Pd(OH)₂/C (8 mg)を加えた。室温で 1 気圧の水素雰囲気下で 4 時間攪拌した

後、反応溶液を CH_3OH でセライトを用いてろ過した。得られたろ液を減圧濃縮し、粗生成物と DMAP (7.3 mg, 0.06 mmol) をピリジン (1 ml) に溶解した後、 Ac_2O (1 ml) を室温で加えた。14 時間攪拌した後、反応溶液に AcOEt を加えて 1N HCl で洗浄した。飽和 NaHCO_3 水溶液で中和した後、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: AcOEt = 1:1) で分離精製し **88** (34 mg, 83%) をアモルファスとして得た。**88** は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離不能な 1:1 のジアステレオ混合物であり、 ^1H -NMR で回転異性体が観測された。

: IR (KBr) 2941, 1755, 1619, 1371, 1222 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz) δ 1.65-2.00 (12H, m, OAc), 2.15-2.50 (3H, m), 2.24-2.29 (6H, m, OAc), 2.56-2.64 (1H, m), 3.70, 3.72, 3.73, と 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.92-4.14 (3H, m), 4.89-4.95 (1H, m), 5.08 と 5.10 (1H, brs), 5.13 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-1''), 5.22-5.33 (1H, m), 6.34 と 6.45 (1H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.45, 7.48, 7.64, と 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz); HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 687.2289, Found 687.2277.

5,4'-ジアセトキシ-6-C-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)-7-メトキシフラバン (**89a**)

83a と **85a** と **85b** の混合物 (1.623 g, 1.94 mmol) と Et_3N (1.62 ml, 11.64 mmol) と DMAP (0.237 g, 1.94 mmol) を CH_2Cl_2 (40 ml) に溶解し、 AcCl (0.83 ml, 11.64 mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。室温で 1.5 時間攪拌後、 AcOEt を加え 1N HCl で洗浄した。飽和 NaHCO_3 水溶液で中和後、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: AcOEt = 5:2) で分離精製して **89a** (1.170 g, 69%) を泡状の固体として得、**85a** と **85b** の混合物 (0.410 g, 24%) を

回収した。**89a** は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離不能な 1:1 のジアステレオ混合物であり、 ^1H -NMR で回転異性体が観測された。:

89a のデータ:

IR (KBr) 2924, 1770, 1625, 1196, 1870 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.92-2.04 (1H, m), 2.07 と 2.08 (3H, s, OAc), 2.14-2.16 (1H, m), 2.29 (3H, s, OAc), 2.42-2.62 (2H, m), 3.44-3.46 (1H, br), 3.73 と 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.66-3.83 と 4.04-4.14 (6H, m), 4.45-4.55 (3H, m), 4.70 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-1''), 4.85-5.04 (5H, m), 6.41 と 6.40 (1H, s), 6.96-7.43 (24H, m); HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{54}\text{H}_{54}\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 878.3666, Found 878.3676.

85a と **85b** の混合物のデータ:

IR (KBr) 2921, 1758, 1620, 1497, 1023 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.89-2.01 (2H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.29 (6H, s, OAc), 2.58-2.97 (4H, m), 3.58-3.90 と 4.41-5.03 (36.6H, m), 4.12 (0.35H, t, $J = 9.3$ Hz, for **12a**), 4.13 (0.35H, t, $J = 9.3$ Hz, for **12a**), 5.47 (0.35H, d, $J = 3.3$ Hz, for **12a**, H-1''), 5.51 (0.35H, d, $J = 3.3$ Hz, for **12a**, H-1''), 6.18 (1.4H, d, $J = 2.5$ Hz, for **12a**), 6.20 (0.6H, d, $J = 2.5$ Hz, for **12b**), 6.31 (0.3H, d, $J = 2.5$ Hz, for **12b**), 6.32 (0.3 H, d, $J = 2.5$ Hz, for **12b**), 6.36 (0.7H, d, $J = 2.5$ Hz, for **12a**), 6.37 (0.7H, d, $J = 2.5$ Hz, for **12a**), 7.07-7.43 (48H, m); HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{52}\text{H}_{53}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 837.3639, Found 837.3633.

5,4'-ジアセトキシ-6-C-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル- β -D-グルコピラノシル)-7-メトキシフラバン(**90a**)

89a (770 mg, 0.876 mmol)を CH_3OH (4 ml)と AcOEt (4 ml)の混合溶媒に溶解し、20 wt% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (62 mg)を加えた。室温で 1 気圧の水素雰囲気下で 1.5 時間攪

拌した後、反応溶液を CH_3OH でセライトろ過した。得られたろ液を減圧濃縮し、粗生成物と DMAP (107 mg, 0.876 mmol) をピリジン (3 ml) に溶解した後、 BzCl (2.0 ml, 17.520 mmol) を $60\text{ }^\circ\text{C}$ で加えた。1 時間攪拌した後、反応溶液に AcOEt を加えて 1N HCl で洗浄した。飽和 NaHCO_3 水溶液で中和した後、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥した。 MgSO_4 をろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: AcOEt = 5:3) で分離精製後 **90a** (778 mg, 95%) 泡状の固体として得た。**90a** は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離不能な 1:1 のジアステレオ混合物であり、 ^1H -NMR で回転異性体が観測された。

: IR (KBr) 2942, 1771, 1732, 1268, 1170 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.88-1.96 (1H, br), 2.05-2.15 (1H, br), 2.27 と 2.30 (6H, s, OAc), 2.40-2.70 (2H, br), 3.67 (3H, brs, OCH_3), 4.20 (1H, brs), 4.44 (1H, dd, J = 12.3, 4.5 Hz), 4.60 (1H, brd, J = 12.3 Hz), 4.93 と 4.90 (1H, d, J = 10.6, H-1''); 回転異性体のシグナルが重なっていた), 5.40 (0.7H, brs), 5.76 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.95 (1H, brt, J = 9.3 Hz), 6.02 (0.3H, brs), 6.18 (1H, brs), 7.04-7.50 と 7.75-7.97 (25H, m); HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{54}\text{H}_{47}\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 935.2915, Found 935.2929.

5,4'-ジアセトキシ-6-C-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル- β -D-グルコピラノシル)-7-メトキシフラバノン(**91a**)

90a (232 mg, 0.248 mmol) を CH_3CN (2 ml) を AcOH (2 ml) と H_2O (1 ml) の混合溶媒にとかし、CAN (816 mg, 1.488 mmol) を室温で加えた。 $50\text{ }^\circ\text{C}$ で 30 分攪拌後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え AcOEt で抽出した。無水 MgSO_4 で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: AcOEt = 5:4) で分離精製後 **91a** (100 mg, 43%) を泡状の固体として得た。**91a** は、シリカゲルカラム

クロマトグラフィーで分離不能な 1:1 のジアステレオ混合物であり、¹H-NMR で回転異性体が観測された。

: IR (KBr) 2950, 1734, 1615, 1266, 1067 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.28 (3H, s, OAc), 2.34 と 2.44 (3H, brs, OAc), 2.56 (1H, br), 2.96 (1H, br), 3.71 と 3.89 (3H, brs, OCH₃), 4.18 (1H, brs), 4.41 (1H, brs), 4.61 (1H, brs), 5.05 と 5.38 (2H, br, H-2, 1''), 5.76 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.94 (1H, brs), 6.22 (1H, brs), 6.06 と 6.39 (1H, brs), 7.10 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.39 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.10-7.55 と 7.74-8.01 (20H, m); HRMS (FAB) Calcd. for C₅₄H₄₄O₁₆Na [M+Na]⁺, 971.2527, Found 971.2531.

5-アセトキシ-6-*C*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンゾイル-β-*D*-グルコピラノシル)-4'-ヒドロキシ-7-メトキシフラバノン(**92a**)

91a (256 mg, 0.27 mmol)を CHCl₃ に溶解し、AcCl (0.2 ml)と CH₃OH (4 ml)の混合溶液³³を室温で加えた。室温で 2 時間攪拌後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、AcOEt で抽出して、無水 MgSO₄ で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 1:1)で分離精製後 **92a** (197 mg, 80%)を泡状の固体として得た。**92a** は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離不能な 1:1 のジアステレオ混合物であり、¹H-NMR で回転異性体が観測された。

: IR (KBr) 2950, 1735, 1616, 1267, 1070 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.45 と 2.35 (3H, brs, OAc), 2.56 (1H, brd, *J* = 16.4 Hz), 2.91 (1H, brt, *J* = 15.3 Hz), 3.68 と 3.84 (3H, brs, OCH₃), 4.18 (1H, brs), 4.41 (1H, brs), 4.64 (1H, brs), 5.05 と 5.37 (1H, brd, *J* = 8.6 Hz, H-1''), 5.25 (1H, brt, *J* = 12.0 Hz), 5.71 と 5.68 (1H, brs, OH), 5.77 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.96 (1H, brs), 6.06 と 6.34 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 6.76

(2H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.19 (2H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.20-7.50 and 7.70-8.02 (20H, m); HRMS (FAB) Calcd. for $C_{52}H_{42}O_{15}Na$ $[M+Na]^+$, 929.2421, Found 929.2419.

5-アセトキシ-6-C-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシル)-4'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-7-メトキシフラバノン(**93a**)

アセチルグルコシルフルオリド **11a** (14.0 mg, 0.04 mmol)と **92a** (18.0 mg, 0.02 mmol)と DTBMP を CH_2Cl_2 (1 ml)に溶解し、 $BF_3 \cdot Et_2O$ (20 μ l, 0.16 mmol)を室温で加えた。室温で1時間攪拌後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加え、AcOEt で抽出して、無水 $MgSO_4$ で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:AcOEt = 1:1)で分離精製し **93a** (20.7 mg, 84%)を泡状の固体として得た。**93a** は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離不能な 1:1 のジアステレオ混合物であり、 1H -NMR で回転異性体が観測された。

: IR (KBr) 2966, 1736, 1615, 1264, 1070 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.01 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.03 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.34 と 2.44 (3H, brs, OAc), 2.61 (1H, brd, $J = 16.9$ Hz), 2.77-2.99 (1H, br), 3.70 と 3.88 (3H, brs, OCH_3), 3.83 (1H, dd, $J = 9.8, 5.4, 2.2$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz), 4.41 (1H, brs), 4.62 (1H, brs), 5.06 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-1'''), 5.14 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J = 9.8, 7.4$ Hz), 5.28 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.35 (2H, br, H-2, 1''), 5.76 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.94 (1H, brs), 6.05 と 6.38 (1H, brs), 6.20 (1H, brs), 6.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20-7.55

と 7.70-8.05 (20H, m); HRMS (FAB) Calcd. for $C_{66}H_{60}O_{24}Na$ $[M+Na]^+$, 1259.3372, Found 1259.3346.

5-アセトキシ-6-C-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル- β -D-グルコピラノシル)-4'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-7-メトキシフラボン(**94a**)

93a (136 mg, 0.11 mmol)と DDQ (122 mg, 0.44 mmol)を PhCl (5 ml)に溶解し、140 °C で 13 時間環流した。減圧濃縮後、反応溶液をそのまま薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 1:2)にのせて分離精製して **94a** (109 mg, 83%)を泡状の個体として得た。

: $[\alpha]_D^{24} = -48.9$ (c 0.3, $CHCl_3$); IR (KBr) 2938, 1735, 1605, 1233, 1094 cm^{-1} ; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 500 MHz) δ 1.97 と 2.00 と 2.01 (3H, s, OAc), 3.90 と 3.91 (3H, s, OCH_3), 4.07 (1H, dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz), 4.30 (1H, ddd, $J = 9.5, 5.3, 2.2$ Hz), 4.41-4.59 (3H, m), 5.02 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 9.5, 8.1$ Hz), 5.41 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz), 5.58 (1H, brd, $J = 9.5, H-1''$), 5.69 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, $H-1'''$), 6.02 と 6.05 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 6.20 と 6.31 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 6.82 と 6.87 (1H, s), 6.95 と 7.00 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33-8.02 (20H, m), 8.05 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 13.60 と 13.67 (1H, s, OH); HRMS (FAB) Calcd. for $C_{64}H_{57}O_{23}$ $[M+H]^+$, 1193.3291, Found 1193.3274.

フラボコンメリン(**4a**)

94a (31.0 mg, 26 μ mol)を THF (1 ml)と CH_3OH (1 ml)の混合溶媒に溶解し、KOH (0.2 ml, 0.5 mol/l CH_3OH solution)を室温で加えた。16 時間攪拌後、Dowex

50W-8X (H⁺)で中和した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣を H₂O と CH₃CN から再結晶して **4a** (14.2 mg, 90%)を得た。**4a** は、¹H-NMR で回転異性体が観測された。
: mp 209-210 °C [natural: mp 209-210 °C]; [α]_D²⁵ = -57.6 (c 0.3, H₂O) [natural: [α]_D²⁴ = -57.7 (c 0.3, H₂O)]; IR (KBr) 3418, 2926, 1654, 1244, 1204 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 3.03-3.47 (10H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 3.86 と 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.96-4.00 (0.5H, m), 4.15-4.19 (0.5H, m), 4.57 (0.5H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1''), 4.59 (0.5H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1'''), 5.04 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-1'''), 6.88 (0.5H, s), 6.89 (0.5H, s), 6.98 (0.5H, s), 7.00 (0.5H, s), 7.19 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.09 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 13.41 (0.5H, s), 13.43 (0.5H, s); HRMS (FAB) Calcd. for C₂₈H₃₃O₁₅ [M+H]⁺, 609.1819, Found 609.1814.

6-C-(β-L-グルコピラノシル)-4'-(β-L-グルコピラノシルオキシ)-7-メトキシフラボン(**4b**)

4a と同様の方法で合成した。**82** を **80b** でグルコシル化して生成したグルコシル体のうち 8-C-グルコシル体をシリカゲルクロマトグラフィーで除去し、**83b** を O-グルコシル体との混合物のままアセチル化反応に供して目的の **89b** のみを分離精製した。**89b** のベンゾイル基をアセチル基に変換した後、CAN で酸化することにより **91b** とした。**91b** の 4'位のアセチル基を脱保護後、**11b** で 4'位をグルコシル化して **93b** とした。**93b** は、DDQ で酸化後、**94b** とし、最後に KOH で脱保護することにより **4b** を得た。迅速に光学異性体 **4b** を得るため途中の化合物は、TLC 分析及び質量分析で確認しながら反応を進め、最後に脱保護を行い **4b** とした段階で全てのスペクトルデータにより構造を確認した。

: mp 209-210 °C; [α]_D²⁵ = +57.9 (c 0.3, H₂O); IR (KBr) 3424, 2926, 1655, 1244,

1205 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ 3.03-3.47 (10H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 3.86 と 3.89 (3H, s, OCH_3), 3.96-4.00 (0.5H, m), 4.15-4.19 (0.5H, m), 4.57 (0.5H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1''), 4.59 (0.5H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1''), 5.04 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1'''), 6.87 (0.5H, s), 6.89 (0.5H, s), 6.97 (0.5H, s), 7.00 (0.5H, s), 7.19 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 13.39 (0.5H, s), 13.41 (0.5H, s); HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 609.1819, Found 609.1823.

6-C-(β -D-グルコピラノシル)-4'-(β -L-グルコピラノシルオキシ)-7-メトキシフラボン(**4c**)

4a と同様の方法で合成した。**92a** に **11b** で 4'位をグルコシル化して **93c** とした。**93c** は、DDQ で酸化後、**94c** とし、最後に KOH で脱保護することにより **4c** を得た。迅速に光学異性体 **4c** を得るため途中の化合物は、TLC 分析及び質量分析で確認しながら反応を進め、最後に脱保護を行い **4c** とした段階で全てのスペクトルデータにより構造を確認した。

: mp 200-201 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30.3$ (c 0.3, H_2O); IR (KBr) 3386, 2926, 1655, 1244, 1204 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ 3.03-3.47 (10H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 3.86 と 3.89 (3H, s, OCH_3), 3.96-4.00 (0.5H, m), 4.15-4.19 (0.5H, m), 4.57 (0.5H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1''), 4.59 (0.5H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1''), 5.03 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1'''), 6.87 (0.5H, s), 6.88 (0.5H, s), 6.97 (0.5H, s), 6.99 (0.5H, s), 7.19 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 13.39 (0.5H, s), 13.41 (0.5H, s); HRMS (FAB) Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 609.19, Found 609.1814.

6-C-(β -L-グルコピラノシル)-4'-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-7-メトキシフラ

ボン(4d)

4a と同様の方法で合成した。**4b** の合成過程で得た **92b** に **11a** で 4'位をグルコシル化して **93d** とした。**93d** は、DDQ で酸化後、**94d** とし、最後に KOH で脱保護することにより **4d** を得た。迅速に光学異性体 **4d** を得るため途中の化合物は、TLC 分析及び質量分析で確認しながら反応を進め、最後に脱保護を行い **4d** とした段階で全てのスペクトルデータにより構造を確認した。

: mp 200-201 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.7$ (c 0.3, H₂O); IR (KBr) 3486, 2926, 1655, 1243, 1205 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 270 MHz) δ 3.03-3.47 (10H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 3.86 と 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.96-4.00 (0.5H, m), 4.15-4.19 (0.5H, m), 4.57 (0.5H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1''), 4.59 (0.5H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1''), 5.04 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1'''), 6.87 (0.5H, s), 6.88 (0.5H, s), 6.99 (0.5H, s), 7.00 (0.5H, s), 7.19 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 13.39 (0.5H, s), 13.41 (0.5H, s); HRMS (FAB) Calcd. for C₂₈H₃₃O₁₅ [M+H]⁺, 609.1819, Found 609.1814.

6 章の実験

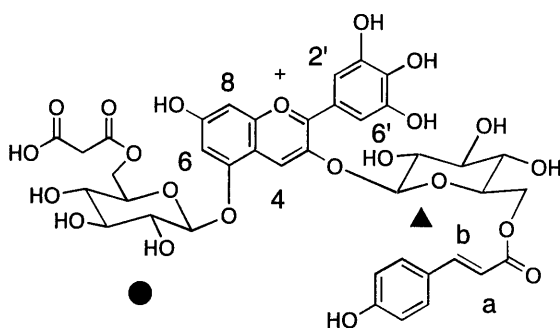
フラボコンメリン(**4a**)とそのキラル類縁体(**4b-c**)の円二色性(CD)の測定(図 17)

フラボン(**4a-c**)を、それぞれ蒸留水で 5×10^{-3} M の水溶液とし、光路長 0.1 mm のセルに入れて室温で円二色性(CD)を測定した。

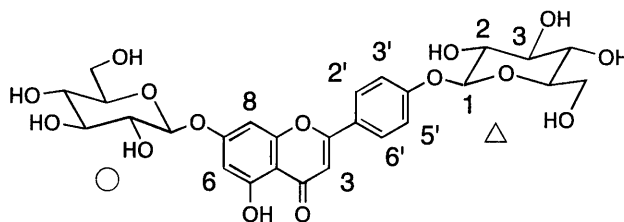
アピゲニン 7,4'-ジ-O- β -D-グルコシド(**5a**)とそのキラル類縁体(**5b-c**)の円二色性(CD)の測定(図 18)

フラボン(**5a-c**)は、それぞれ pH 5.0 の酢酸緩衝溶液で 5×10^{-4} M 溶液とし、光路長 1.0 mm のセルに入れて室温で円二色性(CD)を測定した。

プロトデルフィン(**2**)の再構築



マロニルアオバニン (**3**)



アピゲニン 7,4'-ジ-O- β -D-グルコシド(**5a**)

0.6 ml の水に溶かした **3** (34 mg, 35 μ mol)と 1 ml の水に溶かした **5a** (20 mg, 33 μ mol)を混合し、1.3%のアンモニア水溶液を加え中和した。そこへ $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ (0.5 M, 0.2 ml)の水溶液を室温で加え攪拌した後、得られた青色の溶液を GPC-LC (Cellulofine GC-15-m)で精製し、溶出した青色の画分を減圧下濃縮乾燥して青色の固体を得た(34 mg, 61%)。:

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.53 (1H, brd, $J=7.5$ Hz, \bullet -1), 4.77 (1H, brs, M-8), 4.87 (1H, brd, $J=7.5$ Hz, \blacktriangle -1), 4.94 (1H, brd, $J=7.5$ Hz, \bigcirc -1), 5.13 (1H, brd, $J=7.5$ Hz, \triangle -1), 5.31 (1H, brs, F-8), 5.52 (1H, brs, F-3), 5.62 (1H, brs, M-6), 5.82 (1H, d, $J = 16$ Hz, M-a), 5.98 (1H, brs, F-6), 6.44 (3H; M-3'', 5'', F-2'), 6.62 (2H, brd, F-2', 3'), 6.73 (1H; M-4), 6.35 (2H, d, $J = 9$ Hz, M-2'', 6''), 6.75 (1H, d, $J = 16$ Hz, M-b), 5.62 (1H, s, F-3), 7.46 (2H, brs, F-5', 6'), 7.79 (1H, brs, M-6'), 8.10 (1H, brs, M-2'); MS (ESI): 1751.8 $[\text{M}-5\text{H}]^{-5}$.

エレクトロスプレーイオン化(ESI)法によるプロトデルフィン(**2**)の質量分析(図 20)

2 (2 mg)を、100 μl の水に溶解した。この溶液の 20 μl を EtOH と水の 1:1 の混合溶液 80 μl で希釈し、シリンジで直接サンプルを導入して測定した。5 価のイオンピークを、 $[\text{M}-5\text{H}]^{-5} = 1751.8$ と $[\text{M}-7\text{H}+2\text{Na}]^{-5} = 1760.2$ と $[\text{M}-13\text{H}+8\text{Na}]^{-5} = 1785.4$ に観測した。

合成配糖化フラボン(**5a-d**, **72a**, **77a**)を用いたマロニルアオバニン(**3**)と Mg^{2+} 存在下でのメタロアントシアニンの形成実験 (図 22)

3 と 1 当量のフラボン(**5a-d**, **72a**, **77a**)を 5×10^{-3} M になるように水で溶解し、1.3%のアンモニア水を加え中和後、減圧下濃縮乾固した。これを、再び、**3** が 5×10^{-3} M となるように水を加えてから、0.5 M の $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ を **3** に対し 1 当量加えた。これを、pH 6.0 の酢酸緩衝液で **3** が、 5×10^{-4} M となるように希釈した。この溶液を光路長 1.0 mm のセルに入れて可視・紫外線吸収スペクトル及び円二色性(CD)を測定した。

3 と合成配糖化フラボン(**5a**, **5d**, **77a**)を Mg^{2+} 存在下で混合して得たプロトデルフィン型のメタロアントシアニンの青色溶液の安定性の実験(図 23)

フラボン(**5a**, **5d**, **77a**)と **3** 及び Mg^{2+} から前述のように調製したプロトデルフィン型のメタロアントシアニン青色溶液(pH 6.0 の酢酸緩衝液、**3**: 5×10^{-4} M)の光路長 1 mm のセルに入れ、紫外・可視線吸収スペクトルを経時的に測定することにより、吸収極大(**5a**: 588 nm、**5d**: 588 nm、**77a**: 586 nm)における吸光度の変化として安定性を観測した。

5a と **5b** から再構築したメタロアントシアニンのキラル HPLC による分析(図 24)

5a と **5b** の 1:1 混合物とマロニルアオバニン(**3**)と Mg^{2+} から再構築して GPC-LC で精製したメタロアントシアニンを、トリフルオロ酢酸水溶液で溶解した後、CHIRALCEL OD-R カラム (ダイセル化学社製、4.6 mmφ×250 mm)を用いて室温で HPLC 分析(移動相: TFA:CH₃CN:H₂O = 0.3:13:86.7、流出速度; 0.5 ml/min、温度 25 °C)した。

合成配糖化フラボン(**4a-d**)を用いたマロニルアオバニン(**3**)と Mg^{2+} 存在下でのメタロアントシアニンの形成実験(図 25)

3 を 2.5×10^{-5} M になるように水で溶解し、2 当量のフラボン(**4a-d**)を加え 1.3% のアンモニア水を加え中和後、減圧下濃縮乾固した。これを、再び、**3** が 2.5×10^{-5} M となるように水を加えてから、0.5 M の $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ を **3** に対し 1 当量加えた。溶液の色は、青から赤紫色になった。この溶液を直ちに光路長 1.0 mm のセルに入れて紫外・可視線吸収スペクトル及び円二色性(CD)を測定した。

参考文献と注釈

- 1) Willstätter, R.; Mallison, H. *Ann. Chem.* **1915**, *408*, 147.
- 2) Shibata, K.; Shibata, Y.; Kashiwagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 208.
- 3) Robinson, G. M.; Robinson, R. *Biochem. J.* **1931**, *25*, 1687.
- 4) Asen, S.; Stewart, R. N.; Norris, K. H. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1139.
- 5) (a) Harborne, J. B.; Mabry, T. J.; Mabry, H., Eds.; *The Flavonoids Part 1*; Academic Press, Inc.: New York, 1975, p. 166 (b) 後藤俊夫, 有機化学講座 10 "天然物化学", 丸善, 1984, p. 165. (c) 近藤忠雄, 田村啓敏, 高瀬茂弘, 後藤俊夫, 日本化学会誌, **1986**, *11*, 1571. (d) 後藤俊夫, 近藤忠雄, 有機合成化学協会誌, **1988**, *46*, 426. (e) 林孝三編, "植物色素", 養賢堂, 1988 (f) Harborne, J. B., Eds. *The Flavonoides: Advances in Research since 1980*; Chapman and Hall: London, 1988. (g) Goto, T.; Kondo, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 17. (h) Harborne, J. B., Eds.; *The Flavonoides: Advances in Research since 1986*; Chapman and Hall: London, 1994. (i) 近藤忠雄, 日本農芸化学会誌, **1995**, *33*, 1206. (j) 近藤忠雄, 上田実, 吉田久美, 有機化, **1996**, *54*, 42. (k) Kondo, T.; Ueda, M.; Isobe, M.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *45*, 8307 (l) 吉田久美, 尾山公一, 近藤忠雄, 有機合成化学協会誌, **2004**, *62*, 490.
- 6) Hayashi, K.; Abe, Y.; Mitsui, S. *Proc. Japan Acad.*, **1958**, *34*, 373.
- 7) (a) Tamura, H.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1801. (b) Kondo, T.; Yoshida, K.; Nakagawa A.; Kawai, T.; Tamura, H.; Goto, T. *Nature* **1992**, *358*, 515.
- 8) Takeda, K.; Yanagisawa, M.; Kifune, T.; Kinoshita, T.; Timberlake, C. F. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1167.
- 9) Kondo, T.; Oyama, K.-i.; Yoshida, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 894.

- 10) 未公開データ: 分子モデリング計算は、QUANTA-97-CHARMm (Ver. 23.2)で計算した。
- 11) (a) Nógrádi, M.; Farkas, L.; Wagner, H.; Hörhammer, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2783. (b) Wagner, H.; Aurnhammer, G.; Hörhammer, L.; Farkas, L.; Nógrádi, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1635. (c) Wagner, H.; Aurnhammer, G.; Hörhammer, L.; Farkas, L. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2089. (d) Wagner, H.; Aurnhammer, G.; Hörhammer, L.; Farkas, L.; Nógrádi, M. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 785. (e) Hörhammer, L.; Wagner, H.; Hitzler, G.; Farkas, L.; Wolfner, A.; Nógrádi, M. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 792. (f) Wagner, H.; Budweg, W.; Hörhammer, L.; Vermes, B.; Farkas, L. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2118. (g) Lweis, P.; Kaltia, S.; Wähälä, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2481. (h) Li, M.; Han X.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6842. (i) Du, Y.; Wei, G.; Linhardt, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6887.
- 12) (a) Farkas, L.; Wolfner, A.; Nógrádi, M.; Wagner, H.; Hörhammer, L. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1630. (b) Aurnhammer, G.; Wagner, H.; Hörhammer, L.; Farkas, L. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1578.
- 13) Demetzos, C.; Skaltsounis, A.-L.; Tillequin, F.; Koch, M. *Carbohydr. Res.* **1990**, *207*, 131.
- 14) Aurnhammer, G.; Wagner, H.; Hörhammer, L.; Farkas, L. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 473.
- 15) C-グルコシルフロロアセトフェノンを経由する C-グルコシルフラボンの合成: a) Mahling, J.-A.; Jung, K.-H.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann.* **1995**, 461. b) Kumazawa, T.; Minatogawa, T.; Matsuba, S.; Sato, S.; Onodera, J.-I. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 507 (c) Kumazawa, T.; Kimura, T.; Matsuba, S.; Sato, S.; Onodera, J.-I. *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 183.

- 16) リチオ化芳香化合物を用いた 8-C-グルコシルフラボンの合成: (a) Frick, W.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 565. (b) Lee, D. Y. W.; Zhang, W.-Y.; Karnati, V. V. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6857.
- 17) Liu, R. H.; Wolfe, K. L. *FFI Journal*, **2003**, 208, 477.
- 18) 抗酸化性: (a) Hertog, M. G. L.; Feskens, E. J. M.; Hollman, P. C. H.; Katan, M. B.; Kromhout, D. *Lancet* 1993, 342, 1007. (b) Cren-Olivé, C.; Hapiot, P.; Pinson, J.; Rolando, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14027.
- 19) 肝臓治療薬: (a) Kren, V.; Minghetti, A.; Sedmera, P.; Havlíček, V.; Prikrylová, V.; Crespi-Perellino, N. *Phytochemistry* 1998, 47, 217. (b) Kren, V.; Kubisch, J.; Sedmera, P.; Halada, P.; Prikrylová, V.; Jegorov, A.; Cvak, L.; Gebhardt, R.; Ulrichová, J.; Simánek, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* 1997, 2467.
- 20) 低血圧効果: Kumamoto, H.; Matsubara, Y.; Iizuka, Y.; Okamoto, K.; Yokoi, K. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 781.
- 21) DNA との相互作用: Carte', B. K.; Carr, S.; DeBrosse, C.; Hemling, M. E.; MacKenzie, L.; Offen, P.; Berry, D. E. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1815.
- 22) 昆虫刺激物質: (a) Hamamura, Y.; Hayashiya, K.; Naito, K.-i.; Matsuura, K.; Nishida, J. *Nature* **1962**, 194, 754. (b) Ohsugi, T.; Nishida, R.; Fukami, H.; *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 1897. (c) Feeny, P.; Sachdev, K.; Rosenberry, L.; Carter, M. *Phytochemistry* **1988**, 27, 3439. (d) Ohsugi, T.; Nishida, R.; Fukami, H. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 1897. (e) Besson, E.; Dellamoica, G.; Chopin, J.; Markham, K. R.; Kim, M.; Koh, H.-S.; Fukami, H. *Phytochemistry* **1985**, 24, 1061.

- 23) 染料: (a) Obara, H.; Onodera, J.-I. *Chem. Lett.* **1979**, 201. (b) Takahashi, Y.; Miyasaka, N.; Tasaka, S.; Miura, I.; Urano, S.; Ikura, M.; Hikichi, K.; Matsumoto, T.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5163. (c) Kumazawa, T.; Sato, S.; Kanenari, D.; Kunimatsu, A.; Hirose, R.; Matsuba, S.; Obara, H.; Suzuki, M.; Sato, M.; Onodera, J.-I. *Chem. Lett.* **1994**, 2343.
- 24) 紫外線防御: (a) Takahashi, A.; Takeda, K.; Ohnishi, T. *Plant Cell Physiol.* **1991**, 32, 541. (b) Schnitzler, J.-P.; Jungblut, T. P.; Heller, W.; Köfferlein, M.; Hutzler, P.; Heinzmann, U.; Schmelzer, E.; Ernst, D.; Langebartels, C.; Sandermann, H. *New Phytol.* **1996**, 123, 247. (c) Markham, K. R.; Tanner, G. J.; Caasi-Lit, M.; Whitecross, M. I.; Nayudu, M.; Mitchell, K. A. *Phytochemistry*, **1998**, 49, 1913.
- 25) Oyama, K.-I.; Kondo, T. *Synlett* **1999**, 1627.
- 26) Oyama, K.-I.; Kondo, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 209.
- 27) Oyama, K.-I.; Kondo, T. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2025.
- 28) Oyama, K.-I.; Kondo, T. *J. Org. Chem.* **2004**, in press
- 29) (a) 近藤忠雄, 尾山公一, 吉田久美, 第 43 回天然有機化合物討論会要旨集, 103, (2001) (b) 尾山公一, 吉田久美, 近藤忠雄, 第 45 回天然有機化合物討論会要旨集, 133, (2003)
- 30) グルコシル化反応の総説: (a) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503. (b) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1576. (c) Demchenko, A. V. *Synlett* **2003**, 1225.
- 31) Koenigs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, 34, 957.
- 32) Schmidt, R. R.; Mitchel, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 731.
- 33) Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1981**, 431.

- 34) (a) Conrow, R. B.; Bernstein, S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 863. (b) Ogawa, T.; Matsui, M. *Cbohydr. Res.* **1976**, *51*, C13. (c) Mabic, S.; Benezra, C.; Lepoittevin, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4531. (d) (f) Yamanoi, T.; Fujioka, A.; Inazu, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1488.
- 35) (a) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Chem. Lett.* **1989**, 437. (b) Clerici, F.; Gelmi, M. L.; Mottadelli, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1994**, 985. (c) Yamada, F.; Hayashi, T.; Yamada, K.; Somie, M. *Heterocycles*, **2000**, *53*, 1881
- 36) Dess, D.; Kleine, H. P.; Wetnberg, D. V. Kaufman, R. J.; Sidhu, R.S. *Synthesis* **1981**, 885.
- 37) Yamaguchi, M.; Horiguchi, A.; Fukuda, A.; Minami, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1079.
- 38) DTBMP を用いている他のグルコシル化反応: (a) Bussolo, V. D.; Kim, Y.-J.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13515. (b) Thompson, C.; Ge, Min.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1237.
- 39) Feldman, K. S.; Sahasrabudhe, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 209.
- 40) Smith III, A. B.; Hale, K. J.; Rivero, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5813.
- 41) (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley and Sons: New York, 1999. (b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; George Thieme Verlag: New York, 1994.
- 42) シリル化したフェノールを、糖供与体として用いるグルコシル化反応: Tietze, L.-F.; Fischer, R.; Guder, H.-J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4661.
- 43) 選択的脱シリル化反応の総説: Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031.

- 44) 塩基性条件下のフェノールの TBDMS エーテルの選択的脱保護: (a) Just, G.; Zamboni, R. *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 2725. (b) Collington, E. W.; Finch, H.; Smith, I. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 681. (c) Schmittling, E. A.; Sawyer, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7207. (d) Prakash, C.; Saleh, S.; Blair, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7565. (e) Wilson, N. S.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 187. (f) Crouch, R. D.; Stieff, M.; Frie, J. L.; Cadwallader, A. B.; Bevis, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3133. (g) Zubaidha, P. K.; Bhosale, S. V.; Hashmi, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7277.
- 45) 中性条件下でのフェノールの TBDMS エーテルの選択的脱保護。ただし、ベンジルとフェノールの TBDMS エーテルの間の選択性はない: (h) Maiti, G.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 495.
- 46) 酸性条件下でのフェノールの TBDMS エーテルの選択的脱保護: a) Davis, F. A.; Clark, C.; Kumar, A.; Chen, B. -C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1184. b) Angle, S. R.; Wada, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7955.
- 47) 酸性条件下での飽和脂肪族アルコールの TBDMS エーテルの選択的脱保護: (a) Lee, A. S.-Y.; Yeh, H.-C.; Tsai M.-H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6891. (b) Lee, A. S.-Y.; Shie, J.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5249. (c) Lipshutz, B. H.; Keith, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2495. (d) Lee, A. S.-Y.; Yeh, H.-C.; Shie J.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5249. (e) Oriyama, T.; Kobayashi, Y.; Noda, K. *Synlett* **1998**, 1047.
- 48) フェノールのアセチル基の選択的脱保護: (a) González, A. G.; Jorge Z. D.; Dorta, H. L.; Luis, F. R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 335. (b) Kunesch, N.; Miet, C.; Poisson, J., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3569. (c) Ono, M.; Itoh, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 207. (d)

- Bandgar, B. P.; Uppalla, L. S.; Sagar, A. D.; Sadavarte, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1163.
- 49) Moradei, O.; Leit, S.; Mortier, C. D.; Cirelli, A. F.; Thiem, J. J. *Carbohydr. Chem.* **1993**, 12, 13.
- 50) (a) Chaudhry, S. C.; Kummer, D. J. *Organomet. Chem.* **1988**, 339, 241. (b) Ishikawa, T.; Isobe, T.; *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 553.
- 51) Shanker, C. G.; Mallaiah, B. V.; Srimannarayana, G. *Synthesis* **1983**, 310.
- 52) (a) Hosoya, T.; Takashiro, E.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4591. (b) Huchel, U.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7693.
- 53) アピゲニン **70a** は、CH₃CN に溶解するが、それほど溶解性は高くない。
- 54) CH₃CN の溶媒効果: Ratcliffe, A. J.; Fraser-Reid, B. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1990, 747.
- 55) Takeda, K.; Yanagisawa, M.; Kifune, T.; Kinoshita, T.; Timberlake, C. F. *Phytochemistry* 1994, 35, 1167.
- 56) 一般的に、電子的に富んだ芳香環の C-グルコシル化反応は、進行しやすい。一方、電子吸引基が置換した芳香環や立体障害のおおきな芳香環では反応しにくい: (a) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* 1994, 1. b) Plante, O. J.; Palmacci, E. R.; Andrade, R. B.; Seeberger, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9545. c) Kumazawa, T.; Ishida, M.; Matsuba, S.; Sato, S.; Onodera, J.-I. *Carbohydr. Res.* 1997, 297, 379.
- 57) Kanai, A.; Kamino, T.; Kuramochi, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2837.
- 58) (a) Schmidt, R. R.; Hoffmann, M.; Chemie, F.; Konstanz, U. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23,

409. (b) Williams, R. M.; Stewart, A. O. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2715. (c) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 833. (d) Cai, M.-S.; Qiu, D.-X. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 851. (e) Cai, M.-S.; Qiu, D.-X. *Carbohydr. Res.* **1989**, 191, 125. (f) Yamanoi, T.; Fujioka, A.; Inazu, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 1488.
- 59) Kumazawa, T.; Ohki, K.; Ishida, M.; Sato, S.; Onodera, J.-I.; Matsuba, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1379.
- 60) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Jona, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6982.
- 61) ジュグロンの C-グルコシル化反応でも同様のことが観察された: Matsuo, G.; Miki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S.; Toshima, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7101.
- 62) (a) Sweeny, J. G.; Iacobucci, G. A. *Tetrahedron* **1977**, 33, 2927. (b) Mitchell, D.; Doecke, C. W.; Hay, L. A.; Koenig, T. M.; Wirth, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5335.
- 63) Kuribayashi, T.; Ohkawa, N.; Satoh, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4537.
- 64) (a) Kometani, T.; Kondo, H.; Fujimori, Y. *Synthesis* **1988**, 1005. (b) Herzner, H.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2965
- 65) (a) Olah, G. A.; Schlosberg, R. H.; Porter, R. D.; Mo, Y. K.; Kelly, D. P.; Mateescu, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2034. (b) Olah, G. A.; Kobayashi, S.; Nishimura, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 564.
- 66) (a) Kanvinde, M. N.; Kulkarni, S. A.; Paradkar, M. V. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3259. (b) Bissada, S.; Lau, C. K.; Bernstein, M. A.; Dufresne, C. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1866.

- 67) (a) Steenkamp, J. A.; Ferreira, D.; Roux, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3045. (b) Steenkamp, J. A.; Mouton, C. H. L.; Ferreira, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 47, 6705. (c) Ohmori, K.; Ohru, H.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5537.
- 68) Tückmantel, W.; Kozikowski, A. P.; Romanczyk, L. J. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12073.
- 69) (a) Zhang, X.; Schmitt, A. C.; Jiang, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5335. (b) Noureldin, N. A.; Zhao, D.; Lee, D. G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8767. (c) Ma, D.; Xia, C.; Tian, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8915.
- 70) Byramova, N.; Ovchinnikov, M. V.; Backinowsky, L. V.; Kochetkov, N. K. *Carbohydr. Res.* **1983**, 124, C8.
- 71) (a) Takeda, K.; Mitsui, S.; Hayashi, K. *Bot. Mag. Tokyo* **1966**, 79, 578. (b) Goto, T.; Yoshida, K.; Yoshikane, M.; Kondo, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 713.
- 72) Groot, A. H. D.; Dommissie, R. A.; Lemièr, G. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1541.
- 73) Paladio, J.; Guyard, C.; Thurieau, C.; Fauchère J.-L. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2465.

謝辞

本研究のテーマを与えてくださり、自由な発想のもとに情熱的な御指導と御助言を頂きました名古屋大学生命農学研究科の近藤忠雄教授(元名古屋大学化学測定機器センター助教授)に心より感謝します。先生は、どんな困難な状況下になったときでも本研究が推進できるように最大限の努力を払ってくださいました。また、適切な御指導と常に前向きな姿勢で私を鼓舞してくださいました共同研究者の名古屋大学大学情報科学研究科の吉田久美助教授に感謝します。

本研究は、名古屋大学化学測定機器センターで行われたものであり、前センター長 異和行教授、および現センター長上村大輔教授に感謝致します。また、本研究の遂行を温かく見守ってくださり、激励してくださいましたセンターの皆様に感謝します。センターの前田裕技官には、分子モデリング計算を行っていただきました。また、NMR測定においては、貴重な助言をいただきました。

名古屋大学生命農学研究科の北村繁幸技官には、元素分析の測定を行っていただきました。

最後に、これまで育てていただきどんな苦境に陥ったときでも常に励まし、惜しみない援助をしてくれた父逸と母泰子に感謝します。また、深夜に及ぶ実験と論文の執筆を温かく見守ってくれた妻由里枝に感謝します。

論文リスト

I. 主論文

1. K.-i. Oyama, T. Kondo
“Highly Efficient β -glucosylation of the Acidic Hydroxyl Groups, Phenol and Carboxylic Acid, with an Peracetylated Glucosyl Fluoride Using a Combination of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ and DTBMP as a Promoter,” *Synlett* **1999**, 1627-1629.
2. T. Kondo, K.-i. Oyama, K. Yoshida,
“Chiral Molecular Recognition on Formation of a Metalloanthocyanin, a Supramolecular Metal-complex Pigment from Blue Flowers of *Salvia patens*” *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 894-897. *Angew. Chem.* **2001**, 113, 918-922.
3. K.-i. Oyama, T. Kondo
“A Novel and Convenient Chemoselective Deprotection Method for Both Trialkylsilyl and Acetyl Groups on Acidic Hydroxyl Groups Such as Phenol and Carboxylic Acid by Using a Nitrogen Organic Base, 1,1,3,3-Tetramethylguanidine”, *Org. Lett.* **2003**, 5, 209-212.
4. K.-i. Oyama, T. Kondo
“Total Synthesis of Apigenin 7,4'-di-*O*- β -glucopyranoside, a Component of Blue Flower Pigment of *Salvia patens*, and Seven Chiral Analogues” *Tetrahedron* **2004**, 60, 2025-2034.
5. K.-i. Oyama, T. Kondo
“Total Synthesis of Flavocommelin, a Component of the Blue Supramolecular Pigment from *Commelina communis*, on the Basis of Direct 6-*C*-Glycosylation of Flavan” *J. Org. Chem.* **2004**, in press.

II 参考論文

1. N. Takada, K. Shibagaki, K. Sasaki, K. Kadota, K.-i. Oyama
“Analysis of the Molecular Structure of Fluorocarbon Deposits Produced by C_4F_8 and $\text{C}_4\text{F}_8\text{-H}_2$ Plasmas”, *J. Vac. Sci. Technol. A*, **2001**, 19, 689-692.
2. 吉田久美, 尾山公一, 近藤忠雄
“花の色とナノサイエンス” 有合化, **2004**, 62, 490-499.