

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21350050

研究課題名（和文） 生理活性高分子フラボノイドの一般的合成法の開発

研究課題名（英文） Synthetic Study on Bioactive Oligomeric and Polymeric Flavonoids

研究代表者 大森 建 (Ken Ohmori)

東京工業大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：50282819

研究成果の概要（和文）：フラボノイド系ポリフェノールは、植物中に多く含まれる成分のひとつであるが、一般に分離困難な類縁化合物の混合物として得られるため、純粋な個々の化合物の化学的性質が調べられた例はほとんどない。本研究では、カテキンモノマーおよびカテキンオリゴマーの一般的合成法の開発を目指し研究を行った。その結果、カテキンモノマーの新たな効率的合成法を開発することに成功した。これにより、立体化学および酸素官能基の置換位置や数の異なる様々な異性体を自在に作り分けることが可能となった。さらに高次のカテキンオリゴマーの合成を検討し、従来にない効率的な選択的合成法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

Natural polyphenols have traditional relation to human life as ingredients of wine, tea or herbal medicines, which has stimulated the search for new pharmaceutical candidates relevant to polyphenols. However, the biological studies of polyphenols are often hampered by the difficulty in isolating respective compounds in pure and structurally-defined forms, because the major availability has relied on natural sources, e.g., plant extracts, which are generally a mixture of closely related compounds, hardly tractable even by the aid of modern separation and analytical methods.

This study focused on development of general synthetic method enabling access to various catechin derivatives, and exploited its selective oligomerization. Monomeric catechins are synthesized from 1,3,5-trifluorobenzene via intermolecular S_N2 reaction with the B-ring fragment followed by intramolecular S_NAr reaction. Oligomerizations of monomers are conducted based on the orthogonal synthetic strategy, giving higher oligomers ranging from 3-mer to 24-mer. The method was applicable to the synthesis of the hetero-trimer, which was isolated from *Ziziphus jujuba*, composing of epiafzelechin, epigallocatechin, and catechin units.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
2010年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2011年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学、合成化学

キーワード：カテキン・ポリフェノール・オリゴマー・選択的合成・反応

1. 研究開始当初の背景

ワインの主要成分の一つとして知られるポリフェノールは、動脈硬化や虚血性心疾患などに対し顕著な予防効果を示すことから注目されており、昨今話題となっているいわゆる「フレンチパラドックス」の要因物質としても広く認知されている。これらポリフェノール類は、ワインのみならず植物全般に豊富に含まれる“ユビキタス”な物質群であり、古来より、染料や鞣皮料あるいは健康薬などとして広く利用されてきた（図1）。

このように、ポリフェノールは我々にとって身近な天然有機資源であり、かつ有用生理活性物質の宝庫と期待されるが、天然からは類縁物質の混合物としてしか得られないため、残念ながら個々の化合物の化学的性質が調べられた例は極めて限られている。すなわち、これらの単離、精製の困難さ、有効な合成法の欠如が生化学研究の妨げとなっていた。

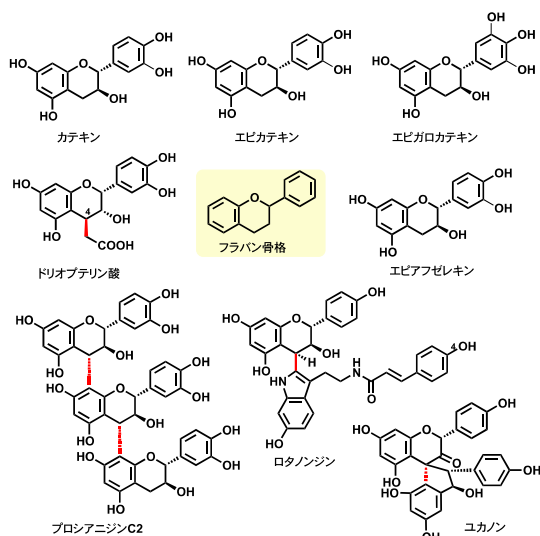


図1. 天然由来のフラボノイド系ポリフェノール

2. 研究の目的

このような状況を鑑み、本研究においては、天然から入手困難な高分子フラボノイドの効率的かつ一般的な合成法を開発することとした。それにより構造の定まった各種のポリフェノール類を単一化合物として得、それらをサンプルとして関連分野に資することにより、それらの特徴的な化学的諸性質の解

明し、未知であるポリフェノールと生体高分子との相互作用の解明や新規機能の発見に寄与することを目指した。

3. 研究の方法

フラボノイド類の構造多様性は母核となるフラバン骨格の C4 位が鍵を握っている。したがって、この位置での結合形成を自在に行うことが本研究においては重要となる。

この点をふまえ、本研究では“糖とフラボノイドの類似性”に着目した。具体的には、糖のアノマー位（1 位）とフラバン骨格の 4 位における反応性に類似点を見出した（図2）。一般に、グリコシル化反応においては、糖供与体のアノマー位を適切な条件で活性化し、置換基 X の脱離を促す。ここでフラバン誘導体も同様に、所定の位置（フラバン骨格の 4 位）に導入した脱離基を適切な条件で活性化すれば、対応するカチオン種を発生させることができるものと考えた。すなわちフラバン誘導体を糖供与体のビニローガス類縁体と見立て研究を行った。この考えに基づき、実際にカテキンユニットに各種の求核成分を導入する方法を検討するという研究指針を立てた。

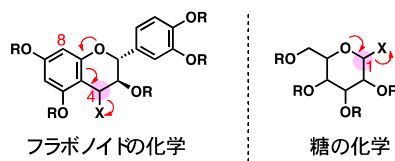


図2. フラボノイドと糖のアナロジー

4. 研究成果

上記の考えに基づき、実際にカテキンユニットに各種の求核成分を導入する方法論の開発を行った。その結果、フラバン骨格の 4 位にアセトキシ基を導入した誘導体が、「カテキン供与体」として有望であり、これを用いると、ケテンシリルアセタール、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物あるいは硫黄や窒素求核剤などとの反応が円滑に進行し、対応する置換化合物が収率良く得られることが分った。実際にこの方法を用い、酢酸ユニットを有するドリオプテリン酸やフラバンと

インドールのハイブリッドであるロタノンジン(図1参照)の初の合成に成功した

さらに、それらの知見を活かし、最近注目されているカテキンオリゴマーの合成に取り組んだ。これら一連の化合物は特にその重合度が高いものの生理活性に興味を持たれているが、オリゴマー構造の構築には、やはり糖鎖化学における概念である、「オルトゴナル合成法」が有効であった(図3)。

すなわち、種類の異なる脱離基(OAc, SAR)をフラバン骨格の4位に導入し、それらをハード/ソフトの概念に基づいて選択的に活性化し、他方と反応させることにより、ユニットを逐次的に伸長する方法が有用であった。ここで重要な点は、本質的に求核的部分と求電子部分を併せ持つカテキンユニット **A** のC8位に臭素を保護基として導入し、その求核性を抑えた点にある。これにより、**A**の自己反応が抑制され、等モル量の反応においても交差化合物が収率良く得られるようになり、合成効率が飛躍的に向上した。

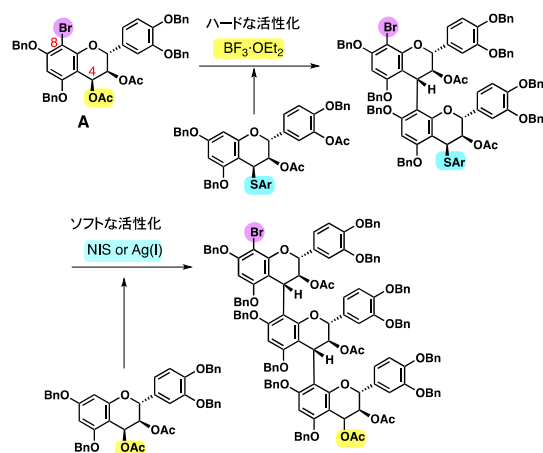


図3. オルトゴナル合成法を活かしたカテキンオリゴマーの迅速合成

そして、この方法を生かしこれまで例のない24量体のブロック合成に成功した(図4)。この合成の最終工程においては、分子量が8 kDaを超えるオリゴマーユニット同士の選択的クロスカップリングに成功している(図5)。このようなサイズの分子を高度に制御し結合させた例はこれまでなく、有機合成的

に興味を持たれる。

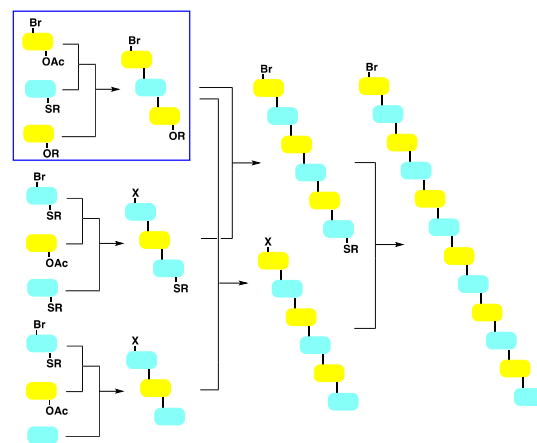


図4. ブロック合成法の概略

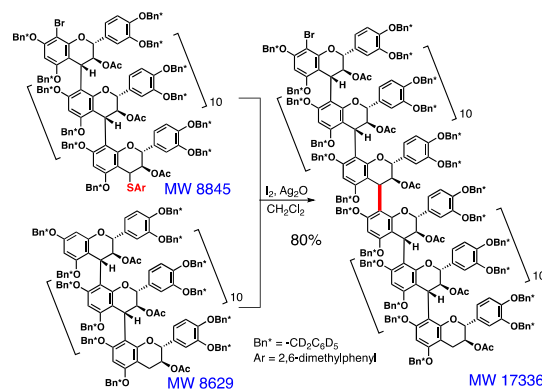


図5. 24量体の選択的合成

ところで、天然には水酸基の数や置換位置、あるいは立体化学の異なる様々なカテキン類縁体が存在する。近年こうした化合物にある種の有用な生理作用が認められ、注目されている。しかし、一般にこうしたポリフェノール類は、通常のものより天然存在量が少なく、また単離も容易でないため、天然から純度よく得られることは希である。これらフラバン類の立体選択的な合成例は、ほとんどなく、未だ効率的な合成法が確立されておらず、その供給に道が閉ざされたままであった。そこで本研究では、これらの一般的合成法の開発を進めた。

合成戦略を立案する上で3つの骨子を考慮した(図6)。まず第一に、2つの合成単位 **I** および **II** を想定し、これらの中でC-O結合を行うこととした。ここで、S_N2型の反

応を行えば 2,3-トランス型(カテキン型)に、また S_NAr 型の反応を行えば 2,3-シス型 (エピカテキン型)の合成中間体 **III** が得られる。続いて、Baldwin 則では不利とされる (6-endo-tet)型の閉環を避け、オキシラン **III** を開環して(6-exo-tet)環閉環によるピラン環構築を行うべく、ハロヒドリン **IV** へと変換することとした。そして最後にアリールアニオンの発生させ、分子内求核置換反応を行うことによりピラン環を構築することとした。

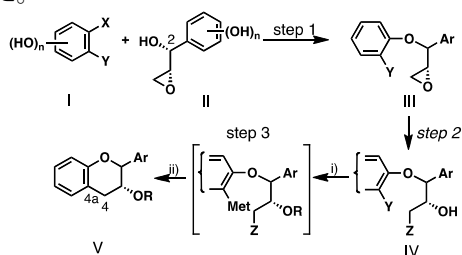


図 6. モノマー合成の基本戦略

種々検討した結果、カテキン型の立体異性体 (2,3-トランス型) の出発化合物としてヨードフェノール誘導体を、またエピカテキン型 (2,3-シス型) の立体異性体の合成に向けては、フルオロスルフィニルベンゼン誘導体を用いると好結果が得られることを見出した。合成終盤の環化反応 (step 3) については、ハロゲン-メタルあるいはスルフィニル-メタル交換反応によるアニオン種の発生、続く分子内求核置換反応により、対応するピラン誘導体を収率よく得ることができた。

実際にこの方法を用いアフゼレキン、カテキン、ガロガテキンおよびエピアフゼレキン、エピカテキン、エピガロカテキン等の各種類縁体の立体選択的合成に成功した (図 7)。

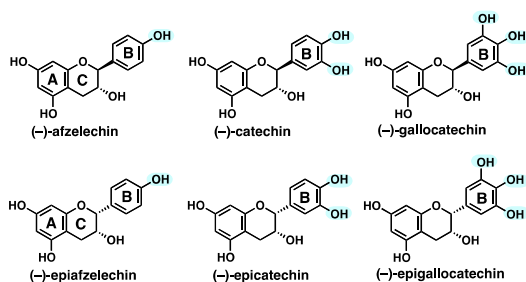


図 7. 合成したカテキン類

さらにこの知見を活かし、異なるモノマーユニットから構成されるヘテロオリゴマー (赤ナツメ *Ziziphus jujuba* より単離された天然物) の合成にもはじめて成功した (図 8)。

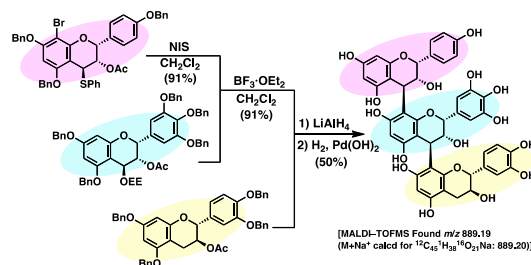


図 8. ヘテロオリゴマーの合成

以上、本研究課題における一連の検討により、カテキンモノマーおよびカテキンオリゴマーの効率的かつ一般的な合成法を開拓することができた。これらの方法を活かせば、従来、入手困難であった各種のフラバン誘導体が合成できるため、今後それらの生理活性および物性評価を通じ、関連諸分野の進展に大きく寄与できることが期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① K. Ohmori, T. Yano, K. Suzuki, General Synthesis of Epi-series Catechins and their 3-Gallates: Reverse Polarity Strategy *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *39*, 1042–1044. 査読有
- ② K. Ohmori, T. Shono, Y. Hatakoshi, T. Yano, K. Suzuki, Integrated Synthetic Strategy for Higher Catechin Oligomers, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4862–4867. 査読有
- ③ H. Takiguchi, K. Ohmori, K. Suzuki, Concise Synthesis of Riccardin C, Macrocyclic Bisbenzyl Natural Product, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1069–1070. 査読有
- ④ K. Ohmori, Synthetic Challenge to Ubiquitous Natural Products from Plant Origin: Flavan-Derived Polyphenols, *The Chemical Record* **2011**, *11*, 252–259. 査読有
- ⑤ K. Ohmori, K. Suzuki, Synthetic Strategies

and Tactics for Oligomeric
Proanthocyanidins, *Curr. Org. Chem.* **2012**,
16, 566–577. 査読有

〔学会発表〕(計 15 件)

- ① ナツメ樹皮中のプロアントシアニジンのHPLCによる分析, 高橋治子・矢野貴久・大森 建・楠見武徳・鈴木啓介, 第92回日本化学会春季年会2PC-035 (2012年3月26日, 横浜).
- ② カテキンおよびエピカテキン類の一般的合成法の開発, 古屋 優・服部文彦・Stadlbauer, Sven・大森 建・鈴木啓介, 第92回日本化学会春季年会3K6-42 (2012年3月27日, 横浜).
- ③ イソプレニル鎖を有するフラバン-3-オール類の合成研究, 中村佳代・徐 ハナ・大森 建・鈴木啓介, 第92回日本化学会春季年会3K7-54 (2012年3月27日, 横浜).
- ④ フラボノリグナン, mururin Bの合成研究, 福田絵美・服部文彦・大森 建・鈴木啓介, 第92回日本化学会春季年会3K6-41 (2012年3月27日, 横浜).
- ⑤ 異常結合型カテキンオリゴマーの合成研究, 高橋岳洋・大森 建・鈴木啓介, 第91回日本化学会春季年会4A1-02 (2011年, 横浜).
- ⑥ イソプレニル鎖を有するフラボノイド, ピノフラバノンBの合成研究, 中村佳代・徐ハナ・大森建・鈴木啓介, 第91回日本化学会春季年会4A1-01 (2011年3月29日, 横浜).
- ⑦ カテキンおよびエピカテキン類の一般的合成法の開発 (1), 服部文彦・古屋優・Stadlbauer Sven・大森 建・鈴木啓介, 第91回日本化学会春季年会1C1-15 (2011年3月26日, 横浜).
- ⑧ カテキンおよびエピカテキン類の一般的合成法の開発 (2), 古屋優・服部文彦・Stadlbauer Sven・大森 建・鈴木啓介, 第91回日本化学会春季年会1C1-16 (2011年3月26日, 横浜).
- ⑨ カテキンオリゴマーの高速向流クロマトグラフィおよび化学修飾による分析, 高橋治子・大森 建・楠見武徳・鈴木啓介, 第91回日本化学会春季年会1PC-227 (2011年3月26日, 横浜).
- ⑩ 精密有機合成力でポリフェノールの分子多様性に挑む, 大森 建, 名古屋大学GCOEプログラム第三回物質科学セミナー, 2009年12月1日, 名古屋大学.
- ⑪ 高次フラボノイドの有機合成, 大森 建, 第90回日本化学会春季年會中長テーマ特別シンポジウム, 2010年3月27日,

近畿大学 (大阪).

- ⑫ 異常結合型カテキン二量体の合成に関する研究, 高橋岳洋・大森 建・鈴木啓介, 第90回日本化学会春季年会2A5-11 (2010年3月27日, 大阪).
- ⑬ カテキン類の選択的化學修飾に関する研究, 莊野智宏・高橋治子・大森 建・鈴木啓介, 第90回日本化学会春季年会2A5-12 (2010年3月27日, 大阪).
- ⑭ 合成したカテキンオリゴマーの分析, 高橋治子・莊野智宏・矢野貴久・大森 建・楠見武徳・鈴木啓介, 第90回日本化学会春季年会3PC-003 (2010年3月28日, 大阪).
- ⑮ 多置換ベンゼンの位置選択的合成法, 徐ハナ・大森 建・鈴木啓介, 第90回日本化学会春季年会 3G1-47 (2010年3月28日, 大阪).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大森 建 (Ken Ohmori)

東京工業大学・大学院理工学研究科・准教授
研究者番号: 50282819

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: