

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	異常結合型プロアントシアニジンオリゴマーの合成に関する研究
Title(English)	Synthetic study on proanthocyanidin oligomers with rare connectivities
著者(和文)	渡部 玄
Author(English)	Gen Watanabe
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9605号, 授与年月日:2014年9月25日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,岩澤 伸治,後藤 敬,藤本 善徳
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9605号, Conferred date:2014/9/25, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

異常結合型プロアントシアニジンオリゴマーの合成に関する研究

渡部 玄（指導教員：鈴木啓介・大森 建）

植物に豊富に含まれるポリフェノール類には、その構成成分や酸化度、重合度の違いにより多種多様な化合物が存在し、有用な生物活性を示すことから、近年注目を集めている。しかし、分離の困難さや化学的不安定性のため、天然から純粋な化合物を得ることは容易でない。この背景の下、本研究では異常結合型プロシアニジンオリゴマーの位置および立体選択的な合成法の開拓を行った。

I. 4, 6-結合型プロアントシアニジン二量体の合成

様々な植物に含まれるカテキンオリゴマーには、いくつかの結合様式が存在する。二量体を例とすると、procyanidin B3 (2) に代表されるようにフラバン骨格の4位と8位とで結合したオリゴマーが大半を占めるが、まれに procyanidin B6 (1) のような、フラバン骨格の4位と6位とで結合したオリゴマーも存在する。合成化学的にも4, 8-オリゴマーの合成は多くの例があるが、4, 6-二量体の選択的合成例はない。本博士論文研究では、プロシアニジン二量体合成において、この4位-6位での結合形成を可能とする halo-capping 法と *de novo* 合成法という二つの方法論を開拓し、それぞれを利用して数種のカテキンオリゴマーの選択的合成に成功した。

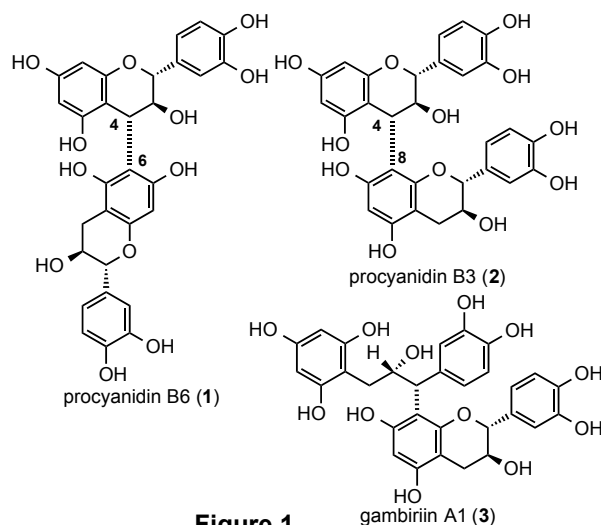


Figure 1

1. Halo-capping 法

Halo-capping 法は、求核成分において反応性の高い8位を保護することにより、反応点として残された6位での反応を進行させるというものである (Figure 2)。検討の結果、C (8) 位を塩素原子で保護した求核成分 5 が有用であることを見出した。すなわち、クロロ体 5 と求電子成分 4 との混合物に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させると、位置および立体選択的に 4, 6-二量体 6 が得られることが分った。その構造決定は二次元 NMR スペクトルの解析 (HMBC) から、上部ユニットの4位と下部ユニットの6位との間で結合していると決定した。なお、塩素ではなく臭素やヨウ素で保護した場合、8位からの反応も併発することが分った (Table 1)。

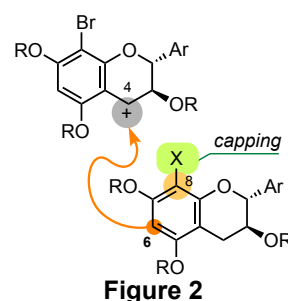
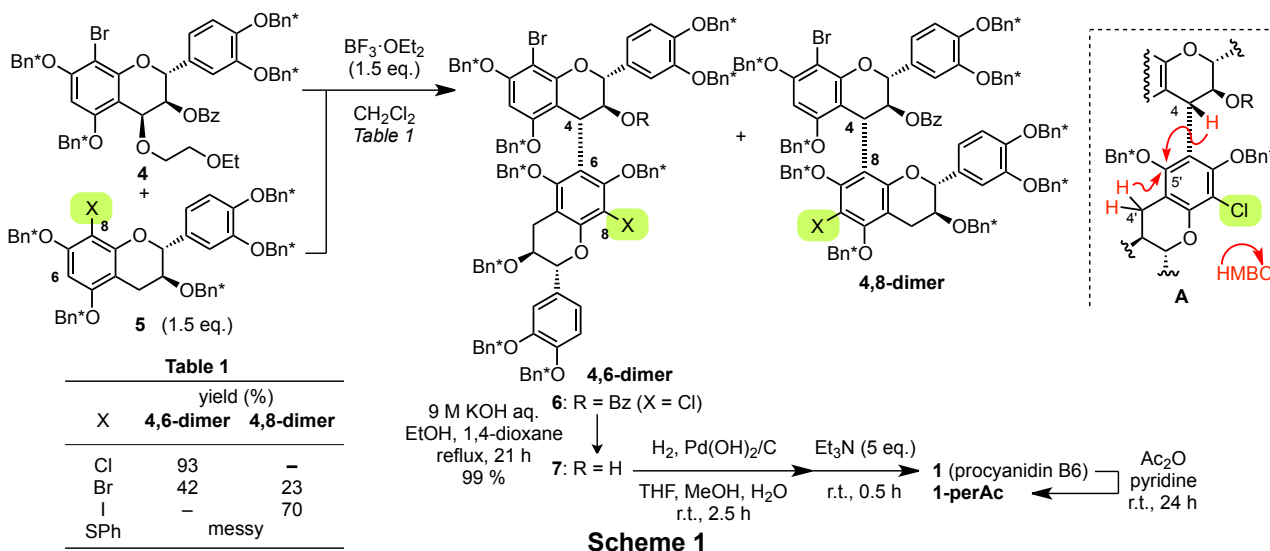


Figure 2



Scheme 1

続いてベンゾイル基を除去し、**7**とした後、クロロ基の除去を検討した。その結果、アミンを用いたワンポットでの連続的水素化反応により、一挙に塩素原子、臭素原子、ベンジル基を除去し、procyanidin B6 (**1**)の最初の合成に成功した。構造決定は全ての水酸基をアセチル化した後に行ったが、合成品の物性値 (NMR、IR、HRMS) は文献値とよい一致を示した (Scheme 1)。

2. De novo 合成法

フラバン骨格において8位が6位よりも高い求核反応性を示す要因の一つとして想定されるのは、ピラン環を形成していることによる反応点近傍の立体的な影響である。De novo 合成法は、フラバン骨格部位をフロログルシノール単位へと分解した求核成分を、求電子成分に予め位置および立体選択的に結合させ、後からフラバン骨格を組み上げていき、この問題を解決するという考え方である (Figure 3)。

すなわち、先と同様の求電子成分 **4** とセコカテキン体 **8** との混合物に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させると、期待した位置 (6' 位) で反応し、位置および立体選択的に **4**, 6-フラバン間結合を形成した生成物 **9** を得ることができた。その結合位置は二次元 NMR スペクトルの詳細な解析により、図中の NOE 相関が観測されたことにより決定した。その後、この **9** はハロゲン-メタル交換と続く分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応によりフラバン骨格を構築し、さらにワンポットで Grignard 反応剤を作用させ加熱することにより、脱臭素化および脱ベンゾイル化された化合物 **10** を高収率で得ることに成功した。続いて、TBS 基を除去して **11** とし、最後に水素化反応によりすべてのベンジル基を除去し、procyanidin B6 を得ることに成功した (Scheme 2)。

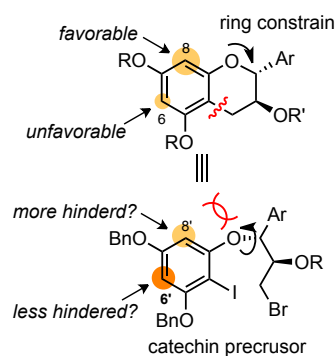
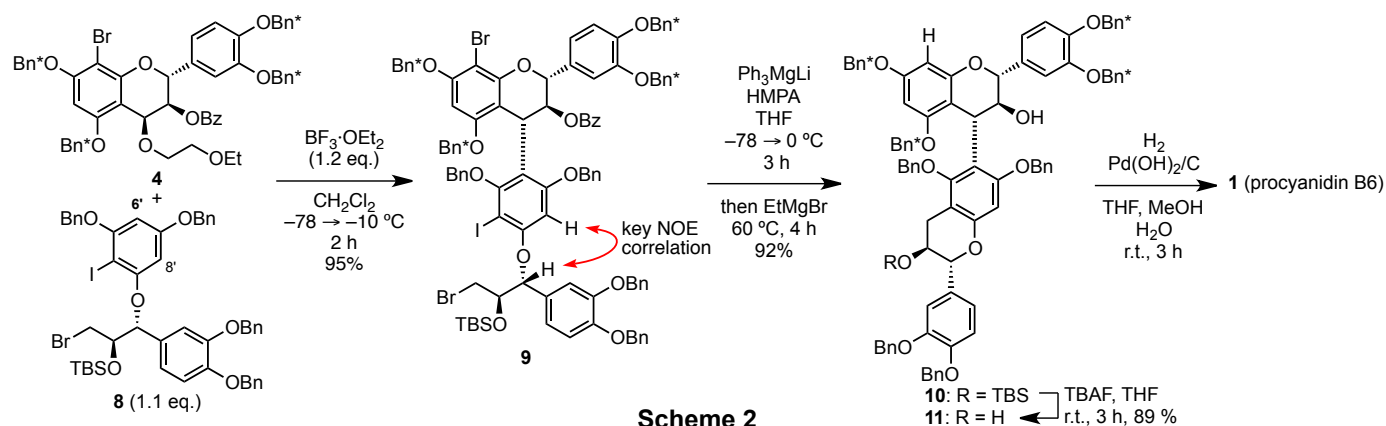


Figure 3



Scheme 2

II. チャルカン-カテキン複合型二量体、ガンビリイン類の合成

ガンビリイン類は、古くから阿仙薬など民間薬として用いられてきたガンビルノキの乾燥抽出液より単離された、チャルカンとフラバン単位からなる特徴的な複合フラボノイド構造を持つポリフェノールである。この化合物を合成するにあたりカテキンオリゴマー合成法を応用し、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 様の反応を想定したチャルカン単位を用いて、この特徴的なビフラボノイド構造を構築することとした (Figure 4)。

まず、求電子成分として活性化基を備えた環状オルトエステルおよび鎖状のチャルカン単位 **12a-c** を合成した。これら **12a-c** とカテキン誘導体 **13** とを Lewis 酸存在下反応させると、中程度の立体選択性なが

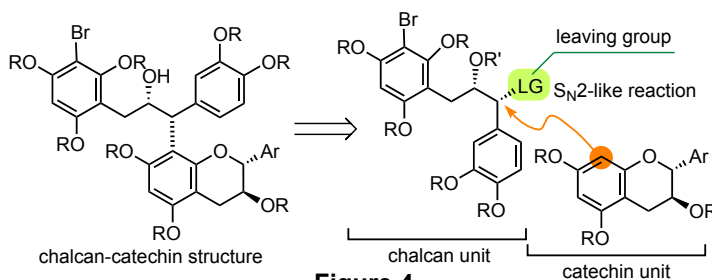
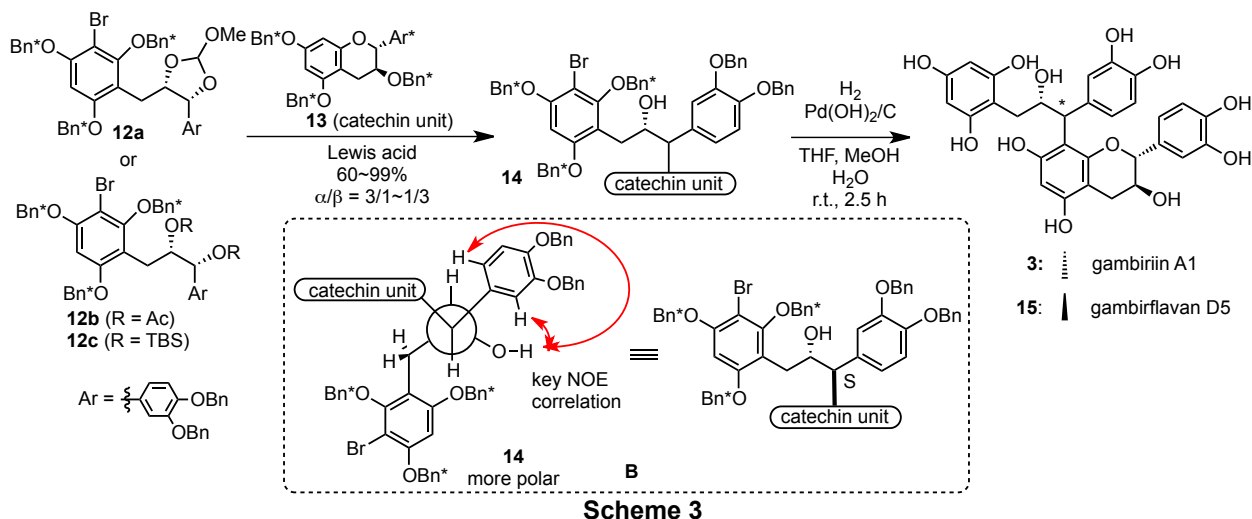
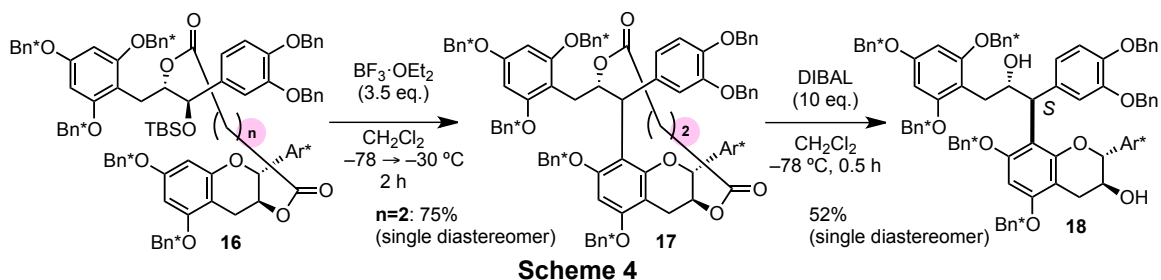


Figure 4

ら目的のビフラボノイド化合物 **14** が好収率で得られた。**14** の NMR を詳細に解析した結果、一方のジアステレオマーについて **B** に示す NOE 相関が観測されたことから、その相対立体配置を *S* と決定した。最後に、水素化反応により **14** の保護基を除去し、gambiriin A1 (**3**) およびそのジアステレオマー gambirflavan D5 (**15**) の初の合成に成功した。また、合成物と天然物の報告 NMR データを比較することにより、提唱されている構造が正しいことを立証した (Scheme 3)。



また、立体選択性を向上させるため、チャルカン成分とカテキン成分をジエステルで架橋した **16** を調製し、分子内結合反応を検討した。その結果、コハク酸由来のジカルボン酸をリンカーとして用いると、単一のジアステレオマーとして **17** が得られた。また、鎖長が短くなると立体選択性の低下が見られ、逆に鎖長が長くなると複雑な混合物を与えるのみであった。**17** の立体化学は、ジエステルを DIBAL で還元した化合物 **18** の NMR を解析した結果、gambirflavan D5 と同様の (*S*) であると判明した (Scheme 4)。



【報文目録】

”First regiocontrolled synthesis of procyanidin B6, a catechin dimer with rare connectivity: a halo-capping strategy for formation of 4,6-interflavan bonds” G. Watanabe, K. Ohmori and K. Suzuki, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 5210.

“Why are 4→6-linkages rare in natural catechin oligomers? Synthesis via *seco*-catechin cyclization” G. Watanabe, K. Ohmori and K. Suzuki, *submitted*.

【講演目録】

「チャルカン-フラバン複合体、ガンビリイン類の選択的合成研究」渡部 玄、大森 建、鈴木啓介、日本化学会第 94 春季年会 (名古屋) 2014 年 3 月

「異常結合型 Oligomeric Proanthocyanidin Procyanidin B6 の選択的合成」渡部 玄、大森 建、鈴木啓介、第 29 回有機合成化学セミナー (静岡) 2012 年 9 月 他 1 件