

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)	論文要旨
Type(English)	Summary

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻：	化学	専攻	申請学位 (専攻分野)：	博士	(理学)
Department of			Academic Degree Requested	Doctor of	
学生氏名：	渡部 玄		指導教員 (主)：	鈴木 啓介	教授
Student's Name			Academic Advisor(main)		
			指導教員 (副)：	大森 建	准教授
			Academic Advisor(sub)		

要旨 (和文 2000 字程度)
Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

植物に豊富に含まれるポリフェノール類は、様々な植物に分布しており、また非常に多様な構造的特徴、化学的特性を有している。また、有用な生物活性を示すことから最近注目を集めている。しかし、分離の困難さなどから天然から純粋な化合物を得ることが容易ではなく、効率的かつ選択的合成法の開発が望まれている。この背景の下、本論文では「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」と題し、これら化合物の位置および立体選択的な合成法の開拓に取り組んだ。

まず、第1章では「4, 6-結合型プロアントシアニジン二量体の合成」について述べた。天然には多種多様なプロアントシアニジンオリゴマーが存在するが、その多様性を生み出す要因のひとつとして、本研究では各フラバン単位間の結合様式に注目した。中でも天然での存在比率も低く、未だ選択的合成の達成されていない 4, 6-結合型二量体に焦点を当て、位置および立体選択的な結合形成を可能とする halo-capping 法と de novo 合成法という異なる 2つの方法論を開拓し、それぞれを利用し数種の 4, 6-結合型カテキンダイマーの選択的合成に成功した。Halo-capping 法は、フラバン単位の求核性の高い位置を適当なハロゲン原子で保護 (キャッピング) し、その位置で起こる副反応を抑えることで位置選択的な結合形成をさせるというものである。実際、塩素原子を導入したフラバン単位を求核成分として用い縮合反応を行うと、位置および立体選択的に 4, 6-結合型二量体を得られた。また、得られた 4, 6-結合型二量体の結合位置について二次元 NMR を用い、構造の解析を行った。さらに、保護基として導入した塩素原子の除去を検討し、ワンポットでアミンを用いる水素化反応が効果的であることを見出し、これに基づき初のプロシアニジン B₆ の合成に成功した。また、もう一つの方策である de novo 合成法は、求核成分としてのフラバン単位の示す位置選択性はピラン環の存在に由来する反応点近傍の立体的影響にあると考え、フラバン単位をフロログルシノール単位へと逆合成的に分解した求核成分を用い、あとからフラバン骨格を組み上げていくことにより、位置選択性の問題を解決するというものである。この考えに基づき、フラバン骨格の環化前駆体を用いることで位置および立体選択的に目的とする 4, 6-結合型二量体の環化前駆体を得た。続いて、アート錯体を用いて下部フラバン単位のピラン環構築、およびベンゾイル基の除去を行うことで 4, 6-結合型二量体の合成を効率的に行った。最終的に保護基の除去を行い、de novo 合成法でもプロシアニジン B₆ の合成に成功した。さらに、この合成法を 4, 6-結合型ヘテロ二量体の合成へと応用し、プロシアニジン B₈ と catechin-(4*α*, 6)-gallocatechin の合成にも成功した。これら二つの合成手法は、4, 6-結合型プロアントシアニジンダイマーの選択的合成を可能にする合成手法であり、他の 4, 6-結合型二量体をはじめ、さらに重合度の高いプロアントシアニジンオリゴマーの合成にも適用可能な合成アプローチである。

第2章では「チャルカン-カテキン複合型二量体の合成」について述べた。阿仙薬の成分であるガンビリイン類は、チャルカンとカテキンユニットが結合した特徴的なフラボノイド構造を持つポリフェノールである。このビフラボノイド間結合の立体選択的な構築のため、求電子成分の反応中間体を *s-cis* に固定することが鍵であると判断し、鎖状化合物、エポキシド、環状カーボナート、環状オルトエステルを調製した。これら化合物に対してカテキン誘導体との縮合反応を行ったところ、中程度の立体選択性ながら目的のビフラボノイド化合物を得た。得られたジアステレオマーについて NMR による立体化学の解析を行い、天然物の提唱された立体化学が正しいことを立証した。最後に保護基を除去し、初のガンビリイン A₁ とガンビルフラバン D₅ の合成に成功した。さらに、分子内反応を利用することにより、非天然型のジアステレオマーではあったが立体選択的なビフラボノイド間の結合形成を実現した。本手法は、チャルカン-カテキン複合型二量体の初の合成を可能にし、他の複合型オリゴマー類の合成にも適応が期待できる。

以上、本論文は、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について、今まで選択的な合成が不可能であった化合物群の合成を可能にし、ポリフェノール化学の発展に寄与できるものと期待できる。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。
Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻：	化学	専攻	申請学位(専攻分野)：	博士	(理学)
Department of			Academic Degree Requested	Doctor of	
学生氏名：	渡部 玄		指導教員(主)：	鈴木 啓介	教授
Student's Name			Academic Advisor(main)		
			指導教員(副)：	大森 建	准教授
			Academic Advisor(sub)		

要旨(英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Oligomeric proanthocyanidins show extreme structural diversity and are of current interest by their potential biological activities related to human health. However due to the scarcely availability by difficulty in isolating the compounds in pure forms, the development of effective and selective synthetic methods has been expected. This thesis reports new synthetic methods enabling a viable approach to proanthocyanidin oligomers with rare connectivities in the regio- and stereo- selective manner.

In Chapter 1, the synthesis of the 4,6-linked proanthocyanidin dimers, scarcely accessible from nature and/or through synthesis, was described. Seeking for the possibilities to construct the 4,6-interflavan linkage, two synthetic strategies, “halo-capping strategy” and “*de novo* construction”, have been developed. “The halo-capping strategy” is to suppress the C(8)-reactivity by installing a chlorine atom at more reactive C(8)-position in the nucleophile, enables giving the desired 4,6-linked dimer stereoselectively. Finally all the remaining protecting groups were removed by the sequential one-pot hydrogenolysis protocol, giving the desired procyanidin B₆. “The *de novo* construction” is to utilize an acyclic nucleophilic catechin precursor, retrosynthetic opening of the pyran ring, allowing regioselective union with an electrophilic catechin unit followed by pyran cyclization. Indeed, the phloroglucinol unit worked well, allowing an effective access to the desired 4,6-linked dimers. The efficacy of this strategy has been demonstrated by the synthesis of procyanidin B₆ and 4,6-hetero-dimers.

In Chapter 2, the synthesis of the chalcane and catechin hybrid dimers was described. For the stereocontrolled formation of the interflavan linkage, an intermolecular coupling reaction using several electrophilic units was examined, which gave an unsatisfactory result with low stereoselectivity, allowing the synthesis of gambirins. In addition, the verification of the stereochemistry of gambirin A₁ as previously reported was achieved. On the other hand, an intramolecular coupling reaction exploiting the compounds connected with diester linkers between electrophile and nucleophile units gave a single diastereomer in good yield.

In conclusion, the first synthesis of the proanthocyanidin oligomers with rare connectivities has been achieved. These strategies have opened an effective access to other proanthocyanidin oligomers.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).