

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	二重連結型カテキンオリゴマーの合成研究
Title(English)	
著者(和文)	伊藤勇次
Author(English)	yuji ito
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9607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,工藤 史貴
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9607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

二重連結型カテキンオリゴマーの合成研究

伊藤勇次（指導教員：鈴木啓介・大森 建）

茶やワインに含まれるカテキンオリゴマーは様々な生理作用を示すことから、近年注目されている。しかし、天然からは一般に分離困難な類縁体化合物の混合物として得られることが多く、純粋な標品の入手は容易でない。

ところで、これらカテキンオリゴマーは、構成単位であるフラバン骨格の連結様式の違いにより、大きく二つに分類される（図-1）。1つは2個のフラバン単位が1つの単結合のみを介して連結されている（B-type オリゴマー）。これに対し、もう1つは上記の C-C 結合に加え、さらに C-O 単結合で連結された[3.3.1]ビ

シクロ構造を有する（A-type オリゴマー）。後者は前者には見られない特異な生理作用（インスリン様作用、抗炎症作用など）を示すことから、注目されているが、前者に比べ構造が複雑なため合成例はほとんどない。この背景の下、本研究では二重連結型カテキンオリゴマーの合成研究を行った。

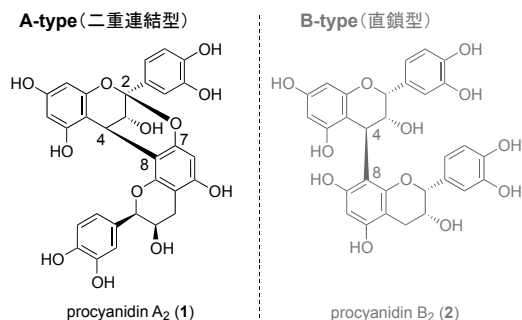


図-1

カテキンモノマーの合成

まず、7位のフェノールを区別したカテキンモノマーの合成研究を行った。これは二重連結型オリゴマーの下部ユニットに相当する。当研究室ではフルオロベンゼンの特性を生かしたカテキンモノマーの合成に関する先行研究を行っていたので、その知見をもとにした。

まず、A 環フラグメント **3** に *n*-BuLi を作用させて生じたりチウム種と、エポキシド **4** を混合させた後、ルイス酸を作用させると、望みのカップリング体 **5** が高収率で得られた。続いて保護基の着脱と S_NAr 反応により7位を区別したエピカテキン **6** へと導くことができた。なお、本合成法は様々な置換様式のカテキン類縁体の合成に適用可能であった。

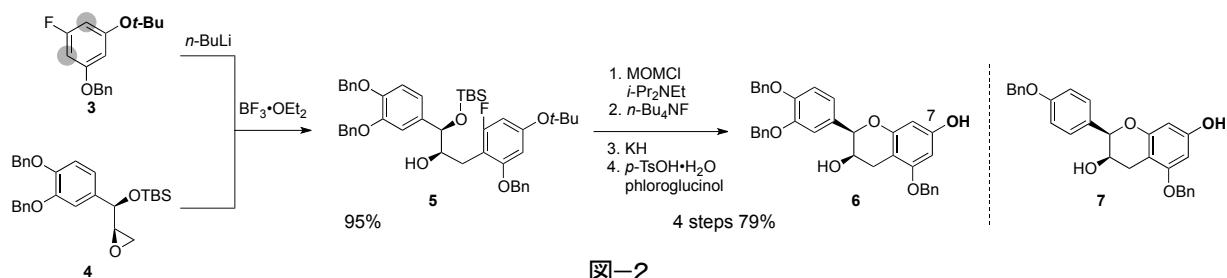


図-2

オリゴマーの合成

本研究では二重連結型オリゴマーの鍵骨格である二重架橋構造の構築に関し、2つの方策を検討した（図-3）。前者の方法論は、予め2つのカテキンユニットを直鎖状に連結しておき、酸化的環化反応を鍵として、ビスシクロ骨格を構築するものである(cyclization approach)。一方、後者は、適切な酸化度を備えた構成ユニットを合成し、目的とする環構造を一挙に形成するというものである(annulation approach)。

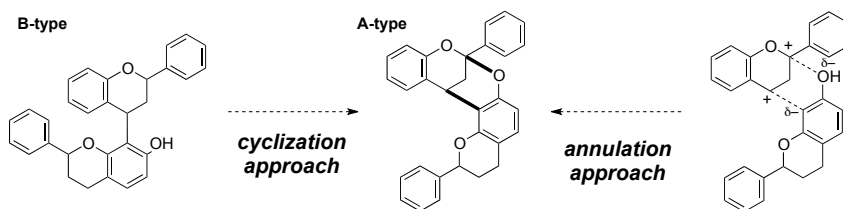


図-3

1. cyclization approach

まず、酸化的環化反応のモデル実験を行った（図-4）。種々検討の結果、酸化剤として DDQ を用いると、望みの位置（2 位）の酸化とアセタール化が一挙に進行することを見出した。このアセタール形成には当初フェノキシラジカルに関与を疑ったが、フェノールではなく、アルコール **10** を用いても反応が問題なく進行したことからその可能性は否定された。

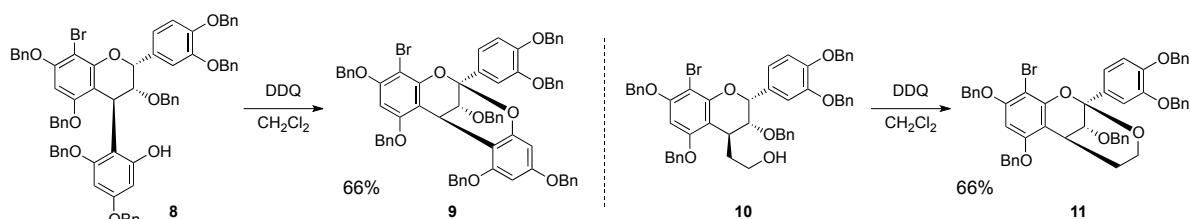


図-4

モデル反応が首尾よく進行したので、次に下部ユニットとしてフラバン **13** を用い、ビスクロ骨格の形成を試みた（図-5）。まず、下準備としてアルコキシ体 **12** とフラバン **13** を混合し、ルイス酸を作用させたところ、位置および立体選択的に反応が進行し、環化前駆体 **14** を得た。続いて、上記の酸化条件に付してみたが、予想に反し、生成物は全く得られず、分解反応のみが進行した。この原因は、下部ユニットに酸化されやすい電子豊富なベンジル位が存在するためと考えた。そこで、アルコール共存させ、本反応を再度試みたところ、低収率ながらも下部ユニットの 4 位にアルコキシ基の導入されたビスクロ体 **15** が得られた。

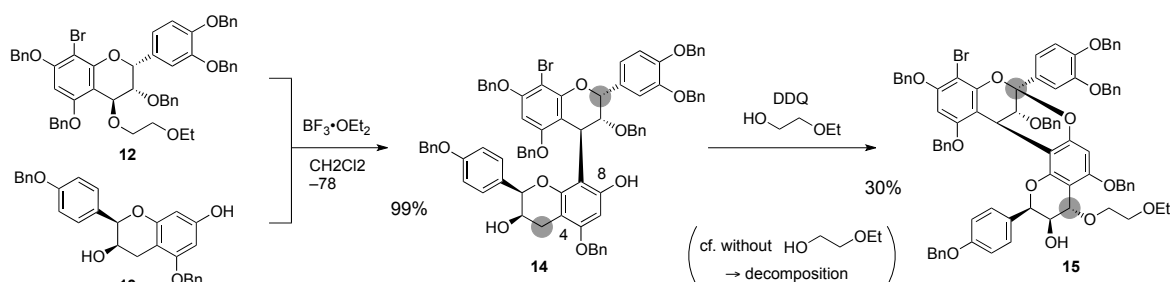


図-5

2. annulation approach

この結果を踏まえ、もう 1 つの方策である annulation approach を検討した。鍵となるのはジカチオン等価体の設計であるが、ここではエチレングリコール架橋体 **18** を想定した（図-6）。検討の結果、本基質は、エチレングリコール存在下、エピカテキン保護体 **16** を DDQ にて酸化することにより、調製することができた。

架橋体 **18** の反応性をモデル実験により確認したところ、期待通り annulation 前駆体として振る舞うことが判明した。すなわち、この架橋体 **18** とフェノール **19** との混合物に、ルイス酸を作用させると、望みの二重架橋構造を有した 3 種のビスクロ体 **20**、**21**、**22** が得られた。

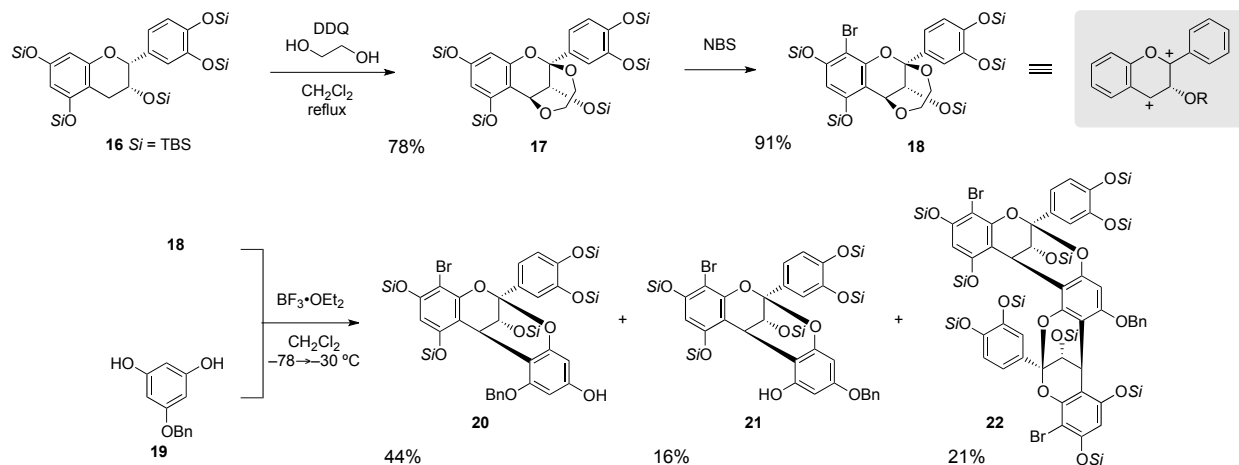


図-6

モデル実験での好結果を受け、次に下部ユニットとしてフラバン類を用いて検討を行った (図-7 上)。同様の条件に付したところ、期待通りビスクロ構造が一举に形成され、収率よく、単一の立体異性体として得られた。最後に **20** の保護基を除去し、procyanidin A₂ (**1**)を得た。

なお、キシリルチオ基を導入したユニット **21** を用いても、本反応は円滑に進行し、高収率で **22** を与えた (図-7 下)。続くカップリング反応により三量体 **24** へと誘導し、cinnamtannin D₁ (**25**)の骨格合成を達成した。本合成は異なる脱離基を有した基質をそれぞれ別の条件で活性化する“オルトゴナル法”であり、今後、広範なオリゴマーを合成する際の基礎になるものと期待している。

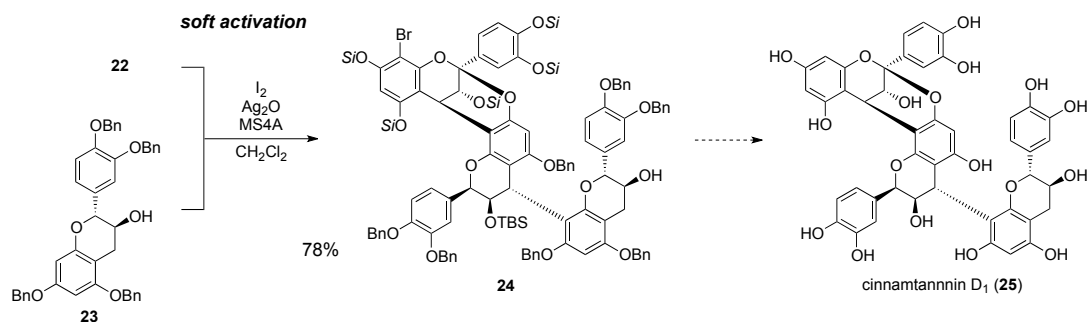
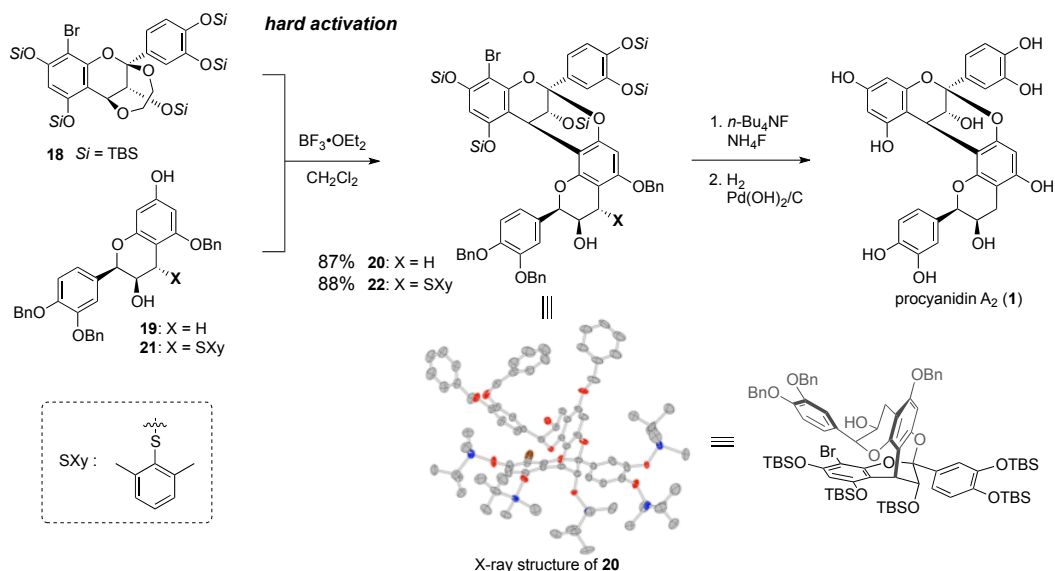


図-7