

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		渡部 玄	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	鈴木啓介		教授		藤本善徳	教授
	審査員	大森 建		准教授	審査員		
		岩澤伸治		教授			
		後藤 敬		教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

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」と題し、序論および本論 2 章、結語から構成されている。

序論ではポリフェノール系化合物の構造的特徴、化学的特性、およびそれら化合物の生物活性について述べている。また、フラボノイド型ポリフェノールの単離および合成上の問題点を指摘したうえで、本研究の意義を述べている。

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」について述べている。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、この多様性は各フラバン単位の酸化度、立体化学や重合度の違いによって生み出されている。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、中でも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、過去の合成例を挙げ、その問題点を指摘している。

この結合位置の問題を解決するため、本研究ではまず halo-capping 法を提案している。すなわち、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と、位置選択的な結合形成が可能となると期待し、実際に検討を行っている。その結果、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ることを明らかにしている。この結果は塩素原子の強い電子求引性および、原子半径の小ささにより説明可能であると述べ、それぞれについて計算化学的手法により裏づけを行っている。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、構造の解析を行っている。さらに、保護基として導入した塩素原子の除去には、通常の Pd 触媒を用いた水素化反応にアミンを添加する方法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 の合成に成功している。

また、先の結合位置の問題を解決するため、本研究ではもう一つの方策として de novo 合成法を見出している。すなわち、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という予想に基づき、フロログルシノール単位へと逆合成的に分解した合成単位を求核成分として用いている。その結果、期待通り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合成することに成功している。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効率的に行っている。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 の合成に成功している。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 の合成にも成功している。本章で述べている二つの合成手法は、4,6-結合型プロアントシアニジン二量体の選択的合成を可能とし、他の 4,6-結合型二量体をはじめ、さらに重合度の高いオリゴマーの合成にも適用可能である信頼性の高い合成アプローチであると結論づけている。

第 2 章では「チャルカン-カテキン複合型二量体の合成」について述べている。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、収率は良いものの、立体選択性は中程度に留まったと述べている。また、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ている。最後に保護基の除去を行い、初のガンビルイン A₁ とガンビルフラバン D₅ の合成に成功している。さらに分子内反応を利用することにより、立体選択的なビフラボノイド間結合の構築を行っている。しかし、得られたジアステレオマーは非天然型であった。その推定反応機構について π - π 相互作用の効果により説明できると述べている。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とし、他の複合型オリゴマー類の合成にも適応可能であると結論づけている。

「結語」では本研究を総括するとともに、その有機合成化学分野における意義を述べている。

以上要するに、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述べたものであり、これらの成果は理学上、貢献するところが大きい。よって本論文は、博士（理学）論文として十分価値のあるものと認められる。