

ハイブリッド天然物に学ぶ

東京工業大学大学院理工学研究科，SORST-JST

鈴木 啓介

天然から得られる多彩なポリフェノール類にはよく知られた抗酸化性があるが、これに加え、最近、茶やワイン等に含まれるカテキン類の中に抗ウイルス、抗腫瘍活性等の重要な生理作用を示すものがあることが明らかとなってきた。しかし、通常、これらは分離困難な類縁体の混合物であるため、いわゆる“ポリフェノール”、“混ざりもの”として取り扱われ、個々の化合物の化学的性質や生理作用等が解された例は少ない。私たちは、これこそ有機合成の出番と考えた。

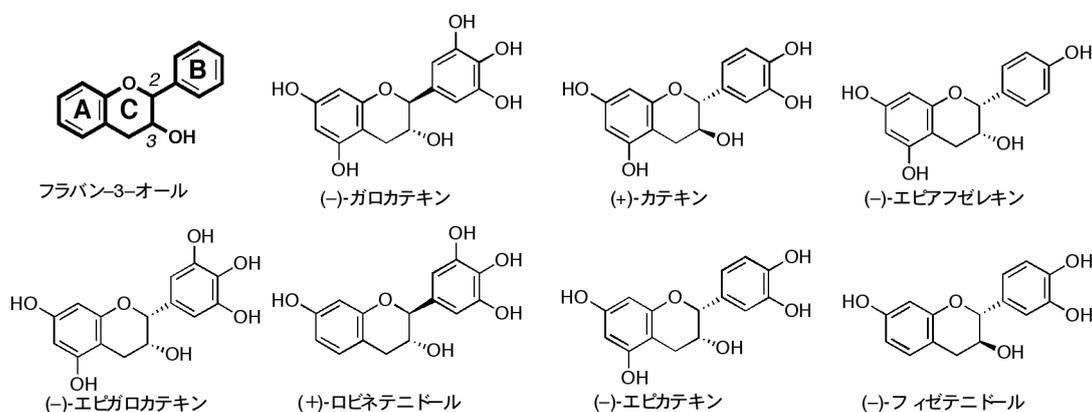


図 1. 天然由来のカテキン類

糖-フラボノイド類比思考¹⁾

私たちがフラボノイドの合成化学に“ご縁を得た”のは、漢方成分のフラボン配糖体（アスチルビン）の合成を通じてであった²⁾。まさに糖とフラボノイドとのハイブリッド構造であるが、その中で“失敗実験”からのヒントで“糖の化学との類比”という合成研究の指針を得た。すなわち、糖のアノマー位における反応性と、カテキンのC(4)位における反応性との類似性に着目し、様々な置換様式を持つフラボノイド誘導体の合成法を開発し、フラバン単位にヘテロ求核剤、炭素求核剤をうまく導入する手法を確立し³⁾、ロタノンジン（インドールとの複合構造）やドリオプテリン酸（酢酸単位との複合構造）の初の合成^{3,4)}に成功した。

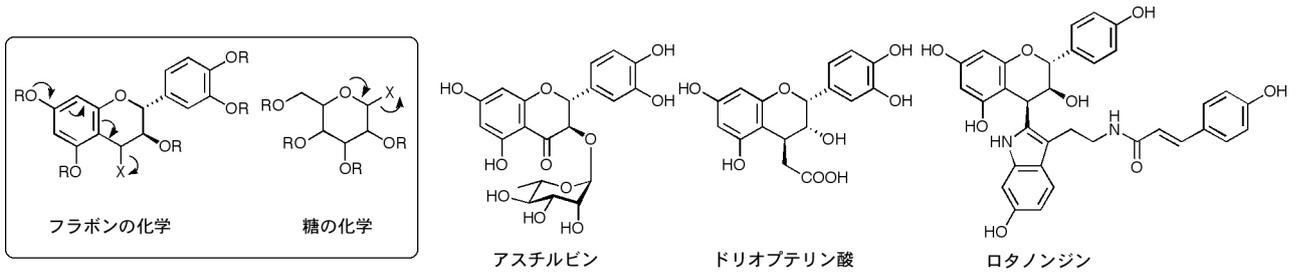


図 2. 糖とフラボノイドのアナロジー

カテキンオリゴマーの合成

続いて、驚くほど多様な類縁体から成るカテキンオリゴマーに目を向けた。これまた、個々の化合物に特徴的な性質が期待されるが、純品について生理活性が精査された例は事実上ない。また、これらのオリゴマーがらせん構造等の高次構造を形成するのでは、などの構造化学的興味もあり、研究に着手した。

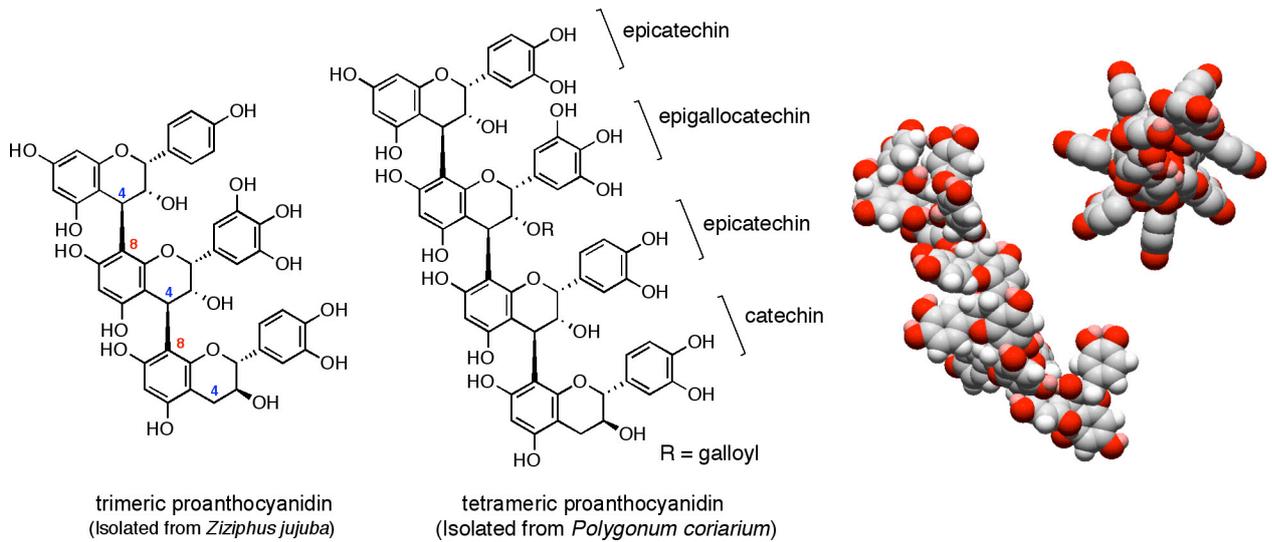


図 3. カテキンオリゴマーの構造

ポイントは、先述の“糖の化学との類比”に基づき、糖鎖合成におけるオルトゴナル法⁵⁾の概念を援用したことである。すなわち、異なる条件で活性化可能な脱離基を探索した結果、よい組み合わせに至った⁵⁾。ここで求電子成分として用いるユニットの求核成分としての反応性を抑えるため、フラバン骨格の8位を臭素化するとよいことも分った。さらに、フラバン骨格3位水酸基をアシル基で保護すると立体選択性が向上することなどの知見も得ている。

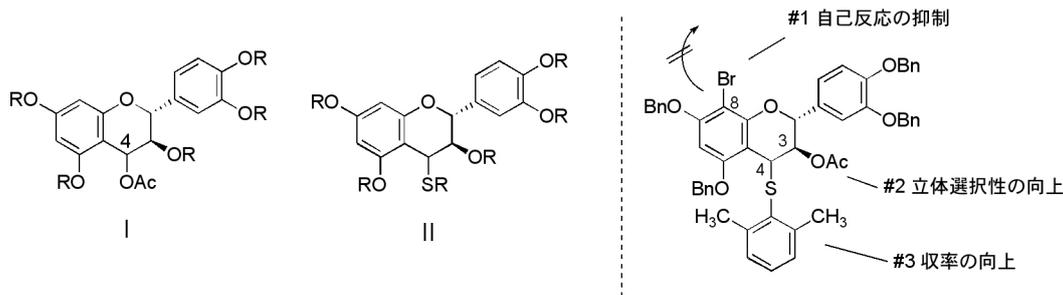


図4. オルトゴナル合成法の適用

このように逐次活性化によるカテキン単位の伸長の基礎をもとに、高次のオリゴマーへの収束的な合成アプローチを開発した。

各種モノマーの自在合成

天然のカテキンオリゴマーには、水酸基の数や立体配置が異なるカテキン単位から構成される複合型オリゴマーも多い。これらを自在に合成するには個々のモノマーが必要となるが、それらの入手は一般には容易でない。検討の結果、以下の3つの鍵段階から成る合成経路の開拓に成功した。すなわち、まず、2つの合成単位 **1** および **2** を想定し、これらの中で C-O 結合を行う (step 1)。次に、オキシラン **I** を開環し (step 2)、得られたハロヒドリン **II** を 6-*exo-tet* 型の環構築 (step 3) を経た、光学活性フラバン骨格の構築法である。

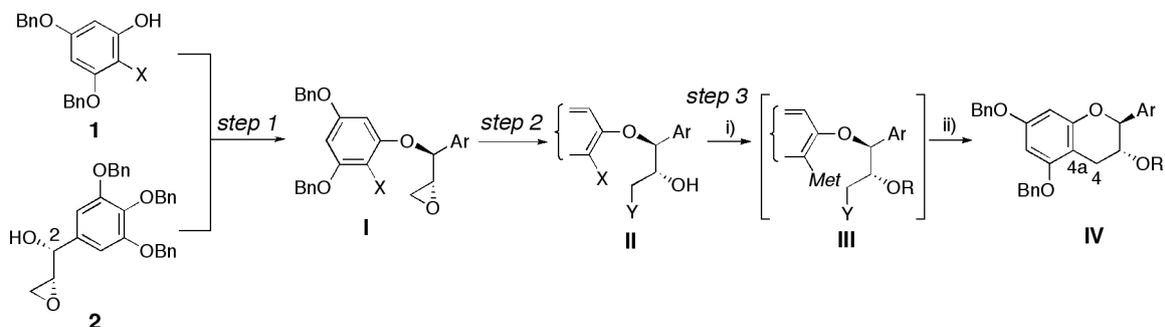
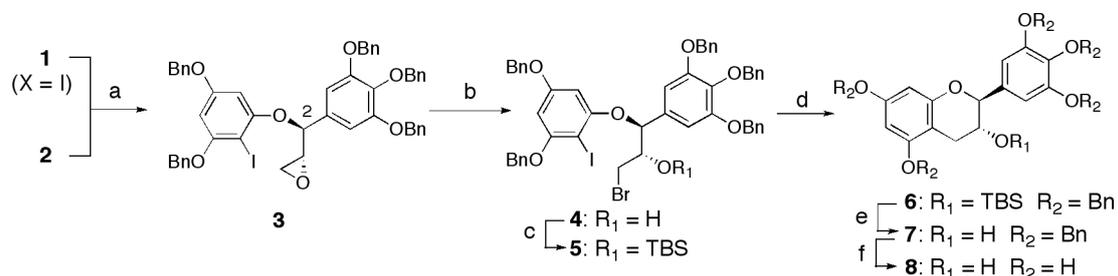


図5. カテキンモノマーの合成戦略

この方法を実際に (-)-ガロカテキン (**8**) の合成に利用した。すなわち、フラバン骨格の A 環部位に相当するヨードフェノール **1** (X = I) と B 環部位に相当するエポキシアルコール **2** とを光延反応に付すと、専ら S_N2 型反応が進行し、単一のジアステレオマー **3** が選択的に得られた。位置選択的なオキシラン環の開裂によりハロヒドリン **4** とし、その水酸基をシリル化し、環化前駆体 **5** を得た。鍵となる環化反応では、アルキルリチウム等によるハロゲン-金属交換反応などのアニオン発生

法では満足すべき結果には至らなかったが、アート型の反応剤を用いると好結果が得られ、環化体 **6** を収率よく与えた ⁶⁾。



Conditions: (a) TMAD, *n*-Bu₃P, toluene, 0 °C, 93%. (b) Li₂NiBr₄, THF, 0 °C, 98%; (c) TBSOTf, 2,6-di-*t*-butylpyridine, CH₂Cl₂, 0 °C, 93%; (d) Ph₃MgLi, HMPA, THF, 78→0 °C (e) *n*-Bu₄NF, THF, 0 °C, 87%; (f) H₂, Pd(OH)₂, THF, MeOH, H₂O (4:4:1), r.t., 82%; TMAD = *N,N,N',N'*-tetramethylazodicarboxamide, TBS = *t*-butyldimethylsilyl, HMPA = hexamethylphosphoramide.

図6. (-)-ガロカテキンの合成

こうして得られた環化体 **6** の保護基を除去し、目的の(-)-ガロカテキン(**8**)を得た。この方法は、酸化度や置換位置の異なる他の類縁体の合成にも適用できる。

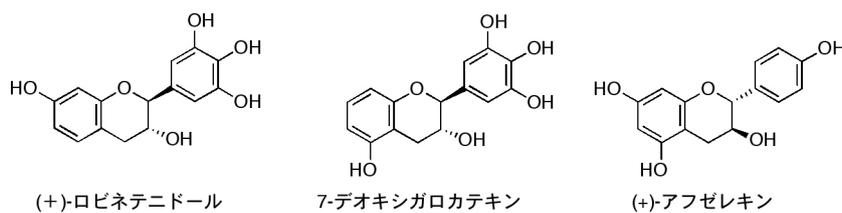


図7. 類縁化合物の合成

参考文献

- 1) 目 武雄、“有機合成反応の考え方”、化学総説、No. 19, pp 1-24 日本化学会編、(1978).
- 2) a) K. Ohmori, H. Ohruai, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5537.
b) K. Ohmori, K. Hatakemaya, H. Ohruai, K. Suzuki, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1365.
- 3) K. Ohmori, N. Ushimaru, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7753.
- 4) K. Hatakeyama, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synlett* **2005**, 1311.
- 5) K. Ohmori, N. Ushimaru, K. Suzuki, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 12002.
- 6) T. Higuchi, K. Ohmori, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1006.