



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

茶カテキン類及び紅茶テアフラビン類の化学的研究

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 公開日: 2010-12-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柳瀬, 笑子 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/20.500.12099/3120 |

| | |
|---------|---|
| 氏名(本国籍) | 柳瀬笑子(岐阜県) |
| 学位の種類 | 博士(農学) |
| 学位記番号 | 農博乙第103号 |
| 学位授与年月日 | 平成17年9月14日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第3条第2項該当 |
| 学位論文題目 | 茶カテキン類及び紅茶テアフラビン類の化学的研究 |
| 審査委員会 | 主査 岐阜大学 教授 中塚進一 副査 岐阜大学 教授 篠田善彦 副査 信州大学 教授 茅原 紘 副査 静岡大学 助教授 河合真吾 |

論文の内容の要旨

緑茶中のカテキン類やその酸化的縮重合物である紅茶色素テアフラビン類は、一般にポリフェノールと呼ばれる物質群の一つでありそれぞれの食品の主要構成成分として知られている。本研究では、茶葉中の強い抗アレルギー成分として近年注目されているメチル化カテキン類の合成法を開発すると共に、紅茶テアフラビン類の生成機構を解明してテアフラビン類の効率的な改良合成法を確立することを目的として研究を進めた。

1. 茶カテキン類の大量分離と抗アレルギー性メチル化カテキンの合成

まず、合成原料を得るために主要4種カテキン類の大量分離を計画した。材料の選択、抽出法、順相及び逆相カラムクロマトグラフィー等の各種条件を検討することで、主要な4種カテキン類をそれぞれグラムスケールで分離精製することに成功した。

次に、得られたカテキン類を使用してジアゾメタンによるメチル化反応を行った。数多くあるフェノール性水酸基の反応性について検討した結果、4種の主要カテキン類共にその反応性がガレート基>B環部>A環部の順であることが明らかになった。さらに、反応温度、及び溶媒を検討することによってこの反応の選択性をコントロールすることに成功し、強い抗アレルギー作用で注目されている微量成分3'-O-Methyl-EGCg(5)の合成に初めて成功した。

ついで、EGCg、ECg及びそのメチル体の光安定性について検討した。その結果EGCg及びECgはメチル化されることによってその付近が安定化され、EGCgについてはB環部が、ECgについてはB環部及びガレート基がメチル化されることにより元のカテキンよりも光酸化条件で安定となることが明らかとなった。この結果からEGCg及びECgの抗酸化作用をはじめとする各種生理活性の発現に、これらの部位が関与していると結論した。

2. 紅茶テアフラビン類の化学

テアフラビン類の特徴的な部分構造であるベンゾトロポロン環の生成機構は、多く研究者によって提案されており、その開始段階はカテコールとピロガロールの酸化によって生成するo-キノン同士の縮合であると考えられてきた。まずこの縮合開始段階について詳細に研究するために、テアフ

ラビン類のモデルとして8,9-ジヒドロキシベンゾトロポロンの合成法を検討した。カテコール及びピロガロールのフェリシアン化カリウムによる酸化縮合反応において、添加する順番・その間隔について検討した結果、カテコールを添加してしばらく間隔をおいた後にピロガロールを添加することで8,9-ジヒドロキシベンゾトロポロンの収率が最大になることが分かった。この結果は、テアフラビンの精製機構がこれまでの通説とは大きく異なり、まずカテコールが酸化された後にピロガロールとイオンの縮合することを示すものであった。

次に、5-メチルピロガロールと4-メチル- α -キノンをを用いたベンゾトロポロン環形成のモデル反応を検討した。反応条件を詳細に検討した結果、塩化メチレン中無水条件下で縮合反応を行うことによって定量的に反応が進行することが明らかとなった。さらにこの際に、ビシクロ[3,2,1]構造の中間体を得ることに成功した。この化合物は、水を添加することで開環して定量的にベンゾトロポロン化合物に変換された。ビシクロ[3,2,1]構造の中間体は、これまで多くの研究者によって反応中間体であると予想されていた化合物であるが、単離に成功したのは初めてである。これによりこの中間体の存在を証明することに成功した。

また α -キノンをを用いたベンゾトロポロン合成法を応用してテアフラビン類の重要なモデル化合物であるカテガリンの合成を行った。フェリシアン化カリウムを用いた従来法では収率6%であったが、この改良法によって87%の高収率で得ることに成功し、今回見出した方法がテアフラビン類の新規合成法として有用であることを証明できた。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、茶カテキン類やその酸化的縮重合生成物である紅茶テアフラビン類について研究したもので、特に茶カテキン類の抗アレルギー性微量成分として最近注目されているメチル化カテキンの合成法を確立し、紅茶テアフラビンの生成機構を詳細に解明したものである。

これらは一般にポリフェノールと呼ばれる天然物群の一つでありその純粋な原料の大量入手は容易ではない。そこでまず、材料として茶中の主要カテキン類の大量分離精製法を検討している。材料の選択、抽出法、順相及び逆相カラムクロマトグラフィー等の各種精製条件を検討することで、主要な4種カテキン類をそれぞれグラムスケールで容易に精製することに成功した。次に、得られたカテキン類を使用してジアゾメタンによるメチル化反応を行った。数多くあるフェノール性水酸基の反応性について検討した結果、4種の主要カテキン類共にその反応性がガレート部>B環部>A環部の順であることを明らかにした。

さらに、反応条件を詳細に検討することによってこの反応の選択性をコントロールすることに成功し、強い抗アレルギー作用で注目されている微量成分3''-O-Methyl EGCgの合成に初めて成功した。ついで、EGCg、ECg及びそのメチル体の光安定性について検討し、EGCg及びECgはメチル化されることによってその付近が安定化され、EGCgについてはB環部が、ECgについてはB環部及びガレート基がメチル化されることにより元のカテキンよりも光酸化条件下で安定となることを明らかにした。この結果からEGCg及びECgの抗酸化作用をはじめとする各種生理活性の発現にはこれらの部位が深く関与している事を証明した。

次いで紅茶色素テアフラビン類の生成機構の解明に向けて研究を進めている。テア

フラビン類の特徴的な共通母核であるベンゾトロポロン環の生成機構は、これまで長年、カテコール型とピロガロール型のカテキン類の酸化によって生成する o -キノン同士縮合に始まると考えられてきたが、カテコールとピロガロールのフェリシアン化カリウムによる酸化縮合反応において、添加する順番とその間隔を詳細に検討した結果、カテコールを添加してしばらく間隔をおいた後にピロガロールを添加することで8,9-ジヒドロキシベンゾトロポロンの収率が最大になることを見出した。この結果はこれまでの通説とは大きく異なり、この反応ではまずカテコールが酸化されて、その後ピロガロールとイオンの縮合することを証明した。

次に、5-メチルピロガロールと4-メチル- o -キノンを用いたベンゾトロポロン環形成のモデル反応を検討した結果、塩化メチレン中、無水条件下で縮合反応を行うことによって定量的に反応が進行することを見出し、さらにこの際、ピシクロ[3,2,1]構造の中間体を結晶状に得ることに成功した。この化合物は、水を添加することで開環して定量的にベンゾトロポロン化合物になった。ピシクロ[3,2,1]構造の中間体は、これまで多くの研究者によって反応中間体であると予想されていた化合物であるが、単離に成功したのは初めてである。これによりこのピシクロ中間体を経てトロポロン環が生成することを証明した。

また o -キノンを用いたベンゾトロポロン合成法を応用してテアフラビン類の重要なモデル化合物であるカテガリンの合成収率をこれまでの6%から一気に87%へと収率向上に成功し、その有効性を証明した。

以上について、審査員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文として十分価値があるものとして認めた。

学位論文の基礎となる学術論文は以下のとおりである。

1. Yanase, E. and Nakatsuka, S.(1999). Synthesis of monomethyl and dimethyl derivatives of Epicatechin gallate (ECg) and their photo-sensitivity. *Heterocyclic Commun.*, 5, 339~342.
2. Yanase, E., Matsumoto, E., Shinoda, Y., and Nakatsuka, S.(2005). Synthesis of methyl derivatives of Epigallocatechin gallate (EGCg) and their stabilities. *ITE Letters*, 6, 34~37.
3. Yanase, E., and Nakatsuka, S.(2005). Efficient syntheses of categallins, a theaflavin model derived from epigallocatechin. *ITE Letters*, 6, 232-235.

その他の既発表論文は以下のとおりである。

1. 柳瀬笑子・中塚進一(1999)「非天然型 β -メチルフェニルアラニンの添加によるナシ黒斑病菌のAK-毒素生産能の制御」 関西病虫害研究会報, 41, 23~26.
2. Fujino, K., Yanase, E., and Nakatsuka, S.(2004). Novel dimerization products of *N*-Acylindoles with $AlCl_3$. *Heterocyclic Commun.*, 10, 265~268.
3. Fujino, K., Yanase, E., Shinoda, Y., and Nakatsuka, S.(2004). Oligomerization of *N*-Tosylindole with aluminum chloride. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 68, 764~766.

4. Nohara, S., Yanase, E., and Nakatsuka, S.(2004). Synthesis and structure revision of (\pm)-Megasporizine. *ITE Letters*, 5, 369~372.
5. Nohara, S., Sawaki, K., Yanase, E., and Nakatsuka, S.(2004). Efficient synthesis of di- and tripeptides containing dehydroamino acids. *ITE Letters*, 5, 373~376.