

位置選択的修飾による希少カテキン類の合成

Synthesis of rare catechins via strategic regioselective modification using protecting groups.

浅川 倫宏^{1,2)}

1) 東海大学海洋学部 2) 静岡県立大学薬学部

抄 録 緑茶から発見された抗アレルギー活性を持つメチル化カテキンや高い膵リパーゼ阻害活性を持つ(−)Epigallocatechin-3,5-digallate (EGC-3,5-gg)のような希少成分が、予防医学の観点から注目されている。これら化合物のさらなる詳細な研究のためには化学合成による供給が重要であるが、その前駆体となる(−)Epigallocatechin gallate (EGCg)は化学的安定性が低く、位置を制御した直接的な化学修飾は困難であった。本研究では、ノシル (Ns) 基を活用した位置選択的な保護・脱保護戦略を用い、EGCg の効率的な合成経路を確立した。本手法により、種々のモノおよびジメチル化カテキンの網羅的な合成を達成するとともに、EGCg の A 環選択的な没食子酸ユニット導入による、EGC-3,5-gg の全合成にも成功した。これにより、希少成分の分析標品の供給が可能となり、高含量品種の探索や生理活性の詳細な評価に寄与することが期待される。

キーワード: カテキン、位置選択的合成、ノシル基、EGC-3,5-digallate

Abstract Minor tea constituents with distinctive biological activities, such as methylated catechins and (−)Epigallocatechin-3,5-digallate (EGC-3,5-gg), have attracted considerable attention due to their unique physiological activities, including pancreatic lipase inhibition. However, the regioselective chemical modification of (−)Epigallocatechin gallate (EGCg) is synthetically challenging because its multiple phenolic hydroxyl groups and electron-rich aromatic rings can lead to undesired functionalization. Its highly reactive phenolic hydroxyl groups and electron-rich aromatic rings often lead to random functionalization and undesired modifications on the carbon skeleton. In this study, we established an efficient synthetic route by employing a highly regioselective protection and mild deprotection strategy utilizing the nosyl (Ns) group to control reactivity. This approach enabled the comprehensive synthesis of various mono- and di-methylated catechins, as well as the successful A-ring selective synthesis of EGC-3,5-gg through optimized condensation with a gallate unit. This synthetic strategy will facilitate the analytical characterization and screening of tea cultivars and the understanding of their physiological roles.

Key words: Catechin, Regioselective synthesis, Nosyl group, EGC-3,5-digallate

受理日: 2026 年 7 月 21 日
採択日: 2026 年 9 月 9 日
オンライン公開日: 2026 年 9 月 20 日

連絡先: 浅川 倫宏
東海大学海洋学部、静岡県立大学薬学部
e-mail: at5120@tokai.ac.jp

1. 背景

緑茶には、図1に示すカテキン類の(-)-Epigallocatechin gallate (EGCg **1**)^{1,2,3)}をはじめ、糖類、ミネラル (K, Mg, Ca, Al など)、アミノ酸 (テアニン、グルタミン酸)、カフェインなどの多様な成分が含まれ、その健康効果に注目を集め続けている⁴⁾。その中でも、3"-メチル EGCg **2**⁵⁾や、(-)-E pigallocatechin-3,5-digallate (EGC-3,5-gg **3**)⁶⁾といった希少成分にアレルギーの予防や油脂の吸収阻害など有用な活性が報告され関心を集めている。

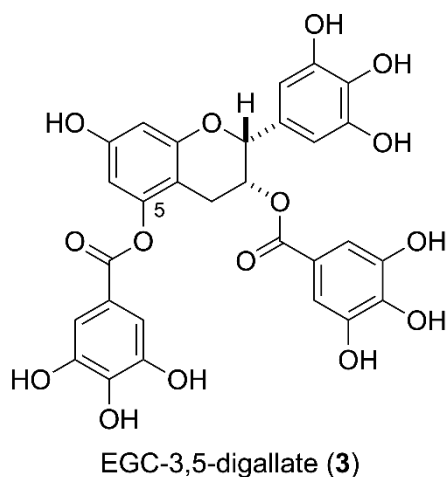
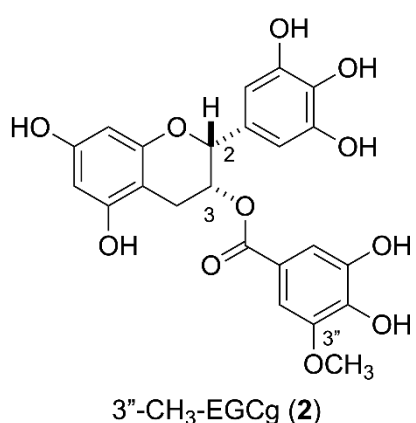
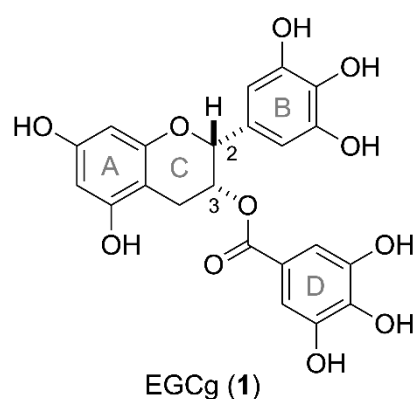


図1. エピガロカテキンガレートと茶中希少成分

これら化合物の高含量品種の探索や、詳細な生物活性評価や毒性試験など、食品として重要な知見を得るためには純粋な物質が必要となるが、天然からの抽出では、分離精製の難しさや含有量の少なさから、十分な量を確保することは困難である。そこで化学合成での解決が考えられ、ポリフェノールであるカテキン類から半合成によるアプローチが極めて有効な解決策となる。しかし、ポリフェノールは、多数のフェノール性水酸基や電子豊富な芳香環を持つため反応性が高く、直接的な修飾はランダムな官能基化や炭素上の望まない修飾を引き起こすという合成上の課題がある。この課題を解決すべく保護基の導入を駆使し、茶中有用希少成分の効率的な合成経路の確立を目指した。

2. 方法と結果、考察

2.1 ノシル (Ns) 基を基盤としたメチル化カテキン類の位置選択的合成および網羅的誘導体化

これまで、電子豊富なポリフェノールの反応性を制御するために、強力な電子求引性を有し、温和な条件での除去が可能な Ns 基⁷⁾を用いた合成戦略の有効性が示されている⁸⁾ (図2)。本研究では、その選択的導入を鍵として、多様な誘導体合成を行った (図3)。

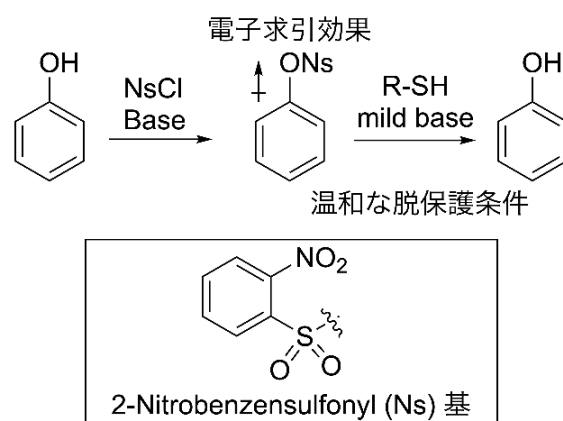


図2. ノシル基とその特性

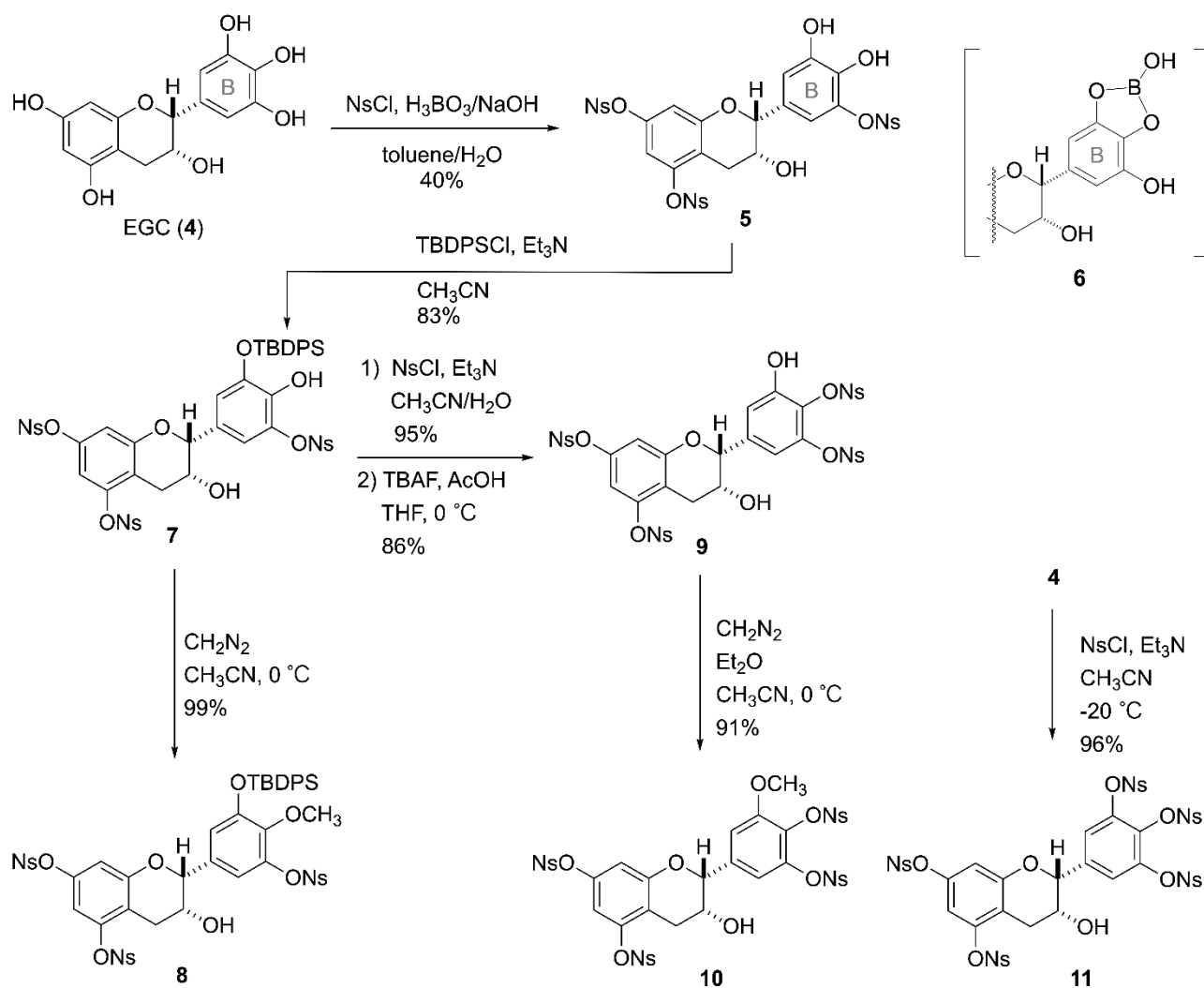


図3. B環への位置選択的なメチル基の導入

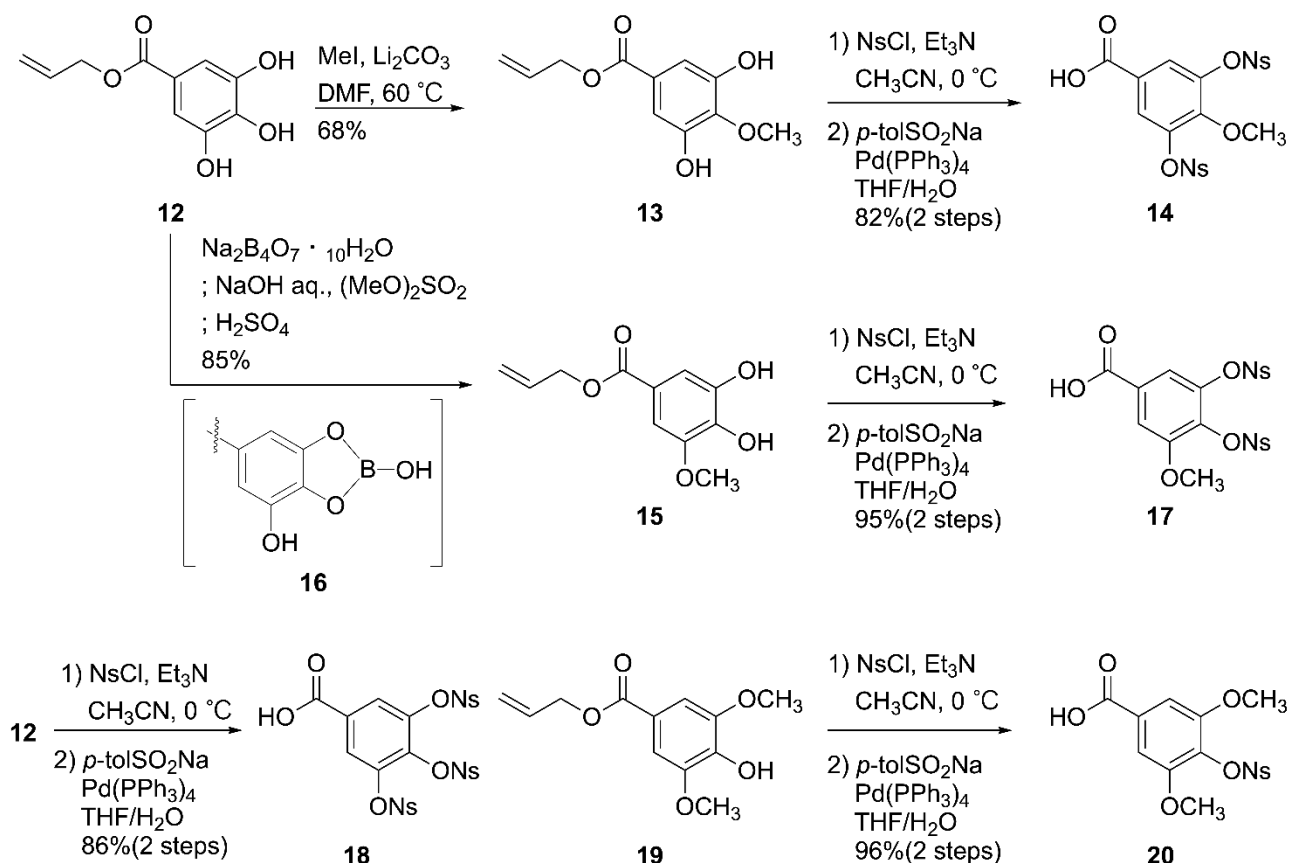


図4. D環への位置選択的なメチル基の導入

まず、B環の位置選択的なメチル基の導入は、B環がピロガロール構造であるエピガロカテキン類への保護基の導入を工夫することで可能となった。B環はA環にはないカテコール構造を有することから、選択的保護の足掛かりとした。すなわち、Epigallocatechin (EGC 4) に対しカテコール構造で強固に形成されるホウ酸エステル6を反応系内で発生させ、残った水酸基にNs基を導入することでB環3',4'位が無保護のガロカテキン5が得られた。ホウ酸エステルは反応処理により系内で容易に脱保護可能であることから効率性も高かった。続いて、TBDPSCIを反応させることで、立体的に空いている3'位を選択的に保護した。残る4'位へはジアゾメタンで処理してメチル化することで4'-メチル体8に変換することができた。一方、TBDPS保護体7の4'位へNs基を導入し、TBAF処理にて3'位が無保護のガロカテキン保護体9が得られ、ジアゾメタンによるメチル化を経て3'-メチル体10に変換した。また、化合物2の合成に向けて、全てのフェノール系水酸基にNsを導入した11を調製した。

次に、D環に相当する没食子酸に対して、位置選択的にメチル基を導入した(図4)。アリル基で保護した没食子酸誘導体12に対しMeIおよびLi₂CO₃をDMF中、60°Cで加熱することで最も反応性の高い4位に収率良くメチル化が進行した。また、12に対してホウ酸ソーダ(Na₂B₄O₇ · 10H₂O)で処理することで系内架橋保護を行い16とし、アルカリ性としたのちにジメチル硫酸にて処理することで3位メチル化体15が得られた。それぞれ残る水酸基にNs基を導入後、アリル基を除去することで、縮合前駆体14,17を得た。無メチル体18と3,5-ジメチル体20は、12および市販のシリング酸のアリルエステル19のNs化により調製した。

位置選択的にメチル基が導入されたこれらのユニット(エピガロカテキン誘導体8,10,11と没食子酸誘導体14,17,18,20)を任意に組み合わせて縮合し、最後に全てのNs基をCs₂CO₃存在下チオフェノールにて処理することで除去し、目的のメチル化カテキン類を合成した(図5)。本法を応用することで、3'-Me-EGCg2、

3'-Me-EGCg **25** をはじめとする各種 EGCg モノメチル化体の合成を達成した。さらに本手法を展開し、4',4'-diMe-EGCg **26** や、3',5'-diMe-EGCg **27** など、天然には存在しないジメチル化 EGCg を調製した。また、水酸基の少ないカテキン、エピカテキンや立体構造の異なるガロカテキンなどの類縁体での網羅的なライブラリー構築にも成功している⁹⁾。

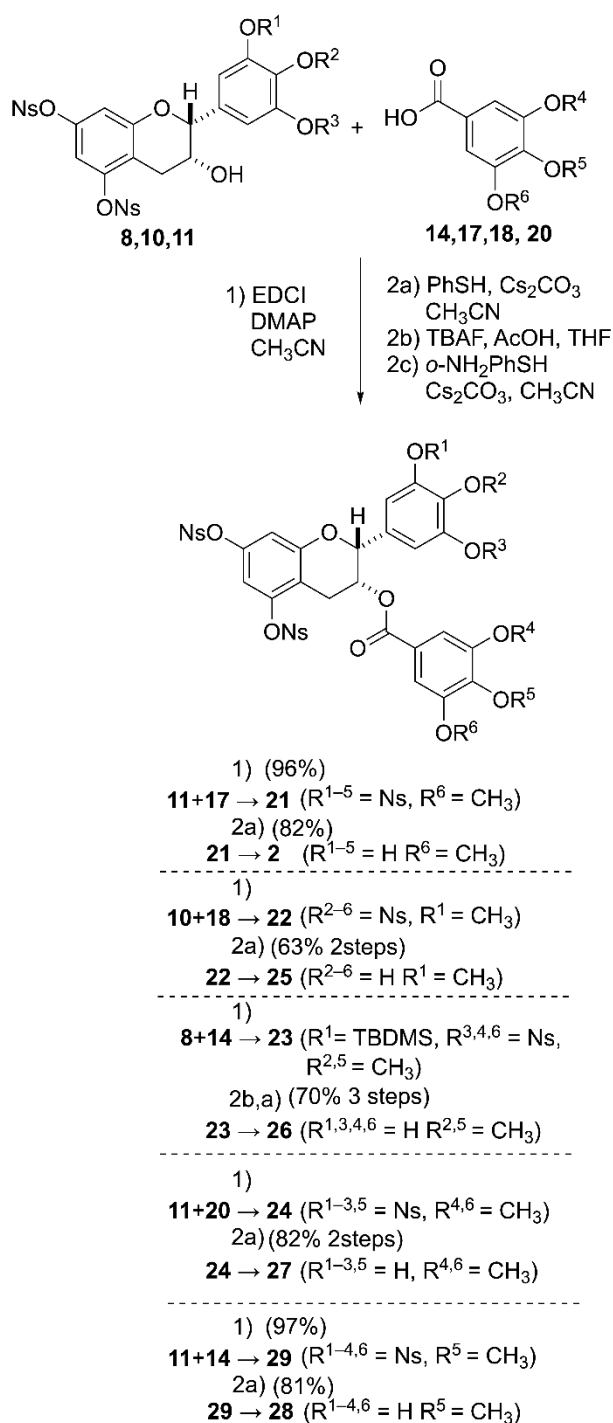


図5. B,D環ユニットの縮合反応

本ライブラリーで得られた化合物は、陽電子放出断層撮影 (PET) による [¹¹C]メチル化 EGCg の体内動態解析に用いるサンプルの合成に標品としても利用できた¹⁰⁾。質量数 11 の炭素 ¹¹C は放射性であり、陽電子放出核種である。その半減期は 20 分と短いため、¹¹C を導入した PET 用の試薬を合成する際には、短時間で終結させる必要がある。メチル化 EGCg の体内動態解析を目的に EGCg に対して [¹¹C]メチル基の導入を試みる際、図 2、3 にあるような合成法は時間的制約のため適用できない。極短時間 (分スケール) での導入完結を求めるならば、無保護の EGCg への直接的な導入反応が必要になる。しかしながら、反応後にメチル化の反応位置の特定をするために、NMR 等の分光学的手法を利用できない。それは、放射性同位体の持ち出しの制限や、分スケールで半減していく試料を分析する時間が十分に確保できないからである。そこで、本合成法で網羅的に合成した各種メチル化カテキンライブラリーを標品として用い、HPLC による分析で各種メチル化 EGCg の保持時間を確認することで、EGCg との直接的な [¹¹C]ヨウ化メチルとの反応 (図 6) では 4'-[¹¹C]メチル EGCg [¹¹C]-**28** が生成することを解明できた。このように、化学合成によって現物を手にすることで動態研究に大きく寄与できた。

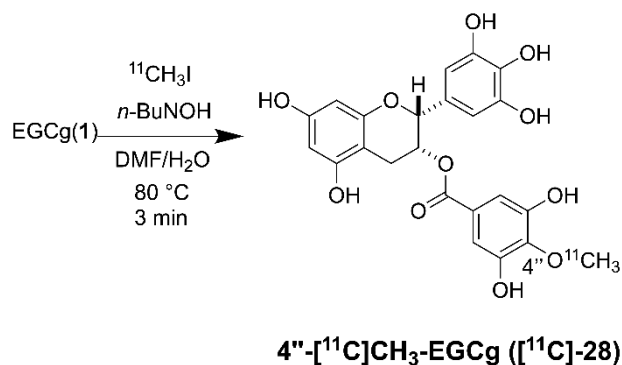


図6. PETトレーサー [¹¹C]メチル化 EGCg の合成

2.2 EGC-3, 5-gg の合成に向けた A 環の選択的修飾

希少成分である EGC-3,5-gg (3) は、強力な腓リパーゼ阻害活性 (IC₅₀ = 0.098 μM)¹¹⁾ や抗 HIV 活性 (EC₅₀ = 5.5 μM)¹²⁾ を有することが知られ、詳細な生物学的検討用の量的供給が求められている。また、ダイエットを補助する新しい飲料開発を目的とした有

用成分の高含量茶品種の探索を目的として、品種改良用の HPLC 分析用標品サンプルの供給も待望されていた。Saito らは、EGCg **1** に対して TBS 基により 8 個全ての水酸基を保護したのち、TFA 処理による 5 位の選択的脱保護を行い、続く没食子酸の導入によりその合成を達成している¹³⁾。本研究では、実用的合成を達成するため、**1** を原料とし、高難易度とされる A 環フェノール性水酸基へのより短段階での選択的な没食子酸ユニットの導入を試みた。

メチル化カテキン類の合成で得た知見から、B、D 環の水酸基の反応性が A 環水酸基よりも高いことが明らかになっていた。これより、立体的に嵩高い TIPS 基を段階的に反応させることで、B、D 環のみシリル化された EGCg 誘導体の合成を試みた (図 7)。Et₃N 存在下、アセトニトリル中 0℃ 下で TIPSCI を **1** に対して 1 当量ずつ反応させたところ、3 当量目までは複雑な混合物を与えていた。しかし、4 当量目の TIPSCI を加えた時点で化合物の収束が確認された。単離した後、構造解析を行うと B 環および D 環の 3',5'(3'',5'')位の水酸基が 2 つ保護されたテトラキス TIPS-EGCg 誘導体 **30** であった。本反応は 20 g スケールでも円滑に進行し、再現性よく目的物が得られた。また、最も反応性の高いと考えていた 4'位、4''位の水酸基は予想に反し無保護のまま得られ、TIPSO 基に挟まれる形となっていた。その理由として、反応性の高い 4' 位および 4''位水酸基にシリル化が進行した後、隣接する水酸基にもシリル化が進行すると、その立体反発のため、**31** のように隣接位へ転位することで 4'(4'')位がフリーになるものと考えられる。残った 4'(4'')位の水酸基は非常に立体的に混み合っていたため、本条件ではこれ以上反応しなかったものと考えている。本反応により、A 環のみを反応点として残した EGCg 誘導体をグラムスケールで得ることに成功した。常に立体的に混み合っていたため、本条件ではこれ以上スケールで得ることに成功した。

続いて、**30** の A 環に対する没食子酸の選択的縮合反応について詳細な条件検討を行った (Table 1)。縮合剤 (EDCI, DCC) や溶媒 (CH₂Cl₂, CH₃CN)、没食子酸側の保護基 (Ns, TBS, Bn) の組み合わせを検討した結果、Ns 保護した没食子酸 **18** と DCC をアセトニトリル中で反応させると目的の位置へ没食子酸が縮合した **32** が得られた (Entry 3)。また、縮合剤を EDCI にし、溶媒をジクロロメタンに変更することで選択性と収率は向上し、単離収率 53% (73%:回収原料に基づく収率) で目的の **32** を得た (Entry 5)。また、グラムスケールでも同様の結果で得られた。

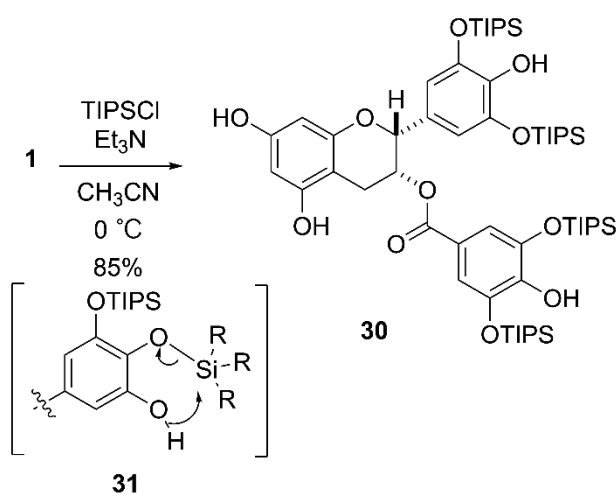
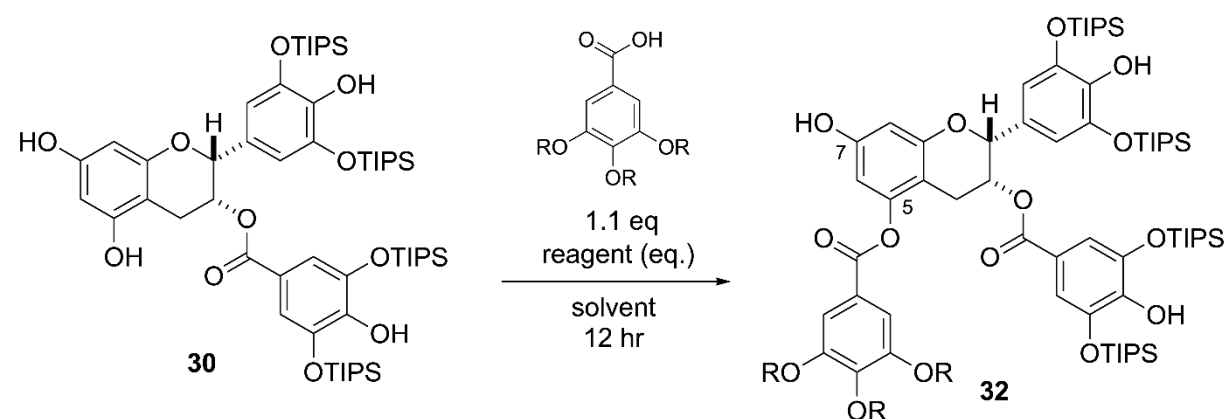


図7. B,D環への位置選択的なTIPS基の導入

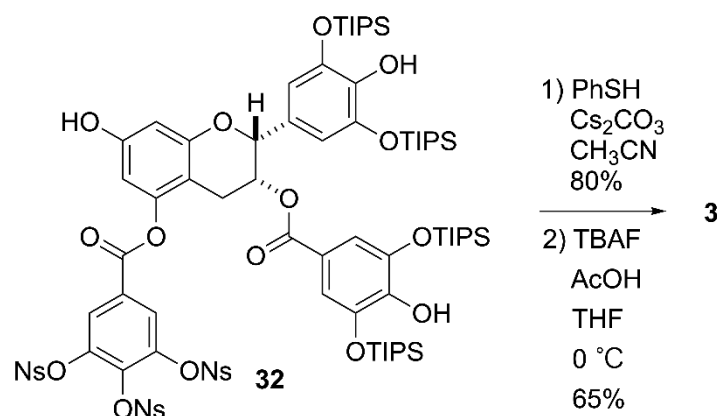
続いて、保護基の脱保護を実施した (図 8)。まず、TIPS 基の除去を TBAF/AcOH (THF 中、0℃) により試みたが、5 位の没食子酸エステルの加水分解が観測された。Ns 基による求引効果により極めて加水分解が進行しやすくなったと考え、Ns 基の除去を優先した。PhSH/Cs₂CO₃ (アセトニトリル中、0℃) の条件で反応することで、Ns 基は良好に除去でき、さらにエステルの分解もほとんど観測されなかった。最後に、TIPS 基を除去することで、目的とする EGC-3,5-gg **3** の合成を完了した。本合成ルートではスケールアップにも対応でき、最終的に 300 mg 程度の最終生成物が得られた。これまでは数 mg スケールで得られるのみであったことから、十分な量の供給が可能となることが期待できる。

表1. A環へのガロイル基の導入



Entry	R	reagent (eq.)	solvent	Yields (%) [*]		
				5-gallate	7-gallate	5,7-digallate
1	Bn	EDCI, DMAP (0.1)	CH ₃ CN	no reaction		
2	TBS	EDCI (1.2)	CH ₃ CN	8	trace	46
3	Ns	DCC (1.2)	CH ₃ CN	32	16	15
4	Ns	EDCI (1.2)	CH ₃ CN	34	trace	7
5	Ns	EDCI (1.2)	CH ₂ Cl ₂	53 (70) ^{**}	trace	15

^{*}Isolated yields are based on recovered starting material. ^{**} Based on recovered starting materials.

図8. 保護基の除去によるEGC-3,5-gg (**3**) への変換

3. 結果

本研究により、高度な位置選択的修飾を伴う合成戦略を用いることで、EGC-3,5-digallate や各種メチル化カテキンといった茶中の希少有用成分の合成を達成した。この「合成に立脚したアプローチ」により、HPLC 分析のための標品作製だけでなく、非天然型化合物の合成や、PET プローブを用いた生体内のリアルタイム解析が可能となった。得られた知見と合成手法

は、茶成分が有する有効性の解明や、さらなる機能性分子の創出に大きく貢献するものである。

利益相反

本研究において申告すべき利益相反はなく、適切にコントロールされ、実施した。本研究は、文部科学省「21世紀COEプログラム：先導的健康長寿学術研究推進拠点」と「グローバルCOEプログラム：健康長寿科学教育研究の戦略的新展開」、独立行政法人科学技術振興機

構「地域結集型研究開発プログラム：静岡発世界を結ぶ新世代茶飲料と素材の開発」のご支援を受けて進められました。

謝辞

今回紹介した合成は、元静岡県立大学薬学部教授菅敏幸博士のご指導ご助言のもとで静岡県立大学医薬品製造化学教室と東海大学海洋学部水産学科食品有機化学研究室にて達成されたものであり、教室に所属した全ての学生の努力の賜物であります。熱く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Nagle DG, Ferreira D, Zhou YD (2006), Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry*, 67, 1849–1855.
- 2) Higdon JV, Frei B (2003), Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43, 89–143.
- 3) Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC (2009), Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nature Reviews Cancer*, 9, 429–439.
- 4) Luo Q, Luo L, Zhao J, Wang Y, Luo H (2024), Biological potential and mechanisms of Tea's bioactive compounds: An Updated review. *Journal of Advanced Research*, 65, 345–363.
- 5) Maeda-Yamamoto M, Suzuki N, Sawai Y, Miyase T, Sano M, Hashimoto-Ohta A, Isemura M (2003), Association of Suppression of Extracellular Signal-Regulated Kinase Phosphorylation by Epigallocatechin Gallate with the Reduction of Matrix Metalloproteinase Activities in Human Fibrosarcoma HT1080 Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 1858–1863.
- 6) Coxon DT, Holmes A, Ollis WD, Vora VC, Grant MS, Tee JL (1972), The constitution and configuration of the theaflavins. *Tetrahedron*, 28, 2819–2826.
- 7) Inai M, Asakawa T, Kan T (2016), Synthesis of Food Effective Constituents toward the Development for Chemical Biology Investigations. *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 74, 412–423.
- 8) Kan T, Fukuyama T (2004), Ns strategies: a highly versatile synthetic method for amines. *Chemical Communications*, 353–359.
- 9) Asakawa T, Kawabe Y, Yoshida A, Aihara Y, Manabe T, Hirose Y, Sakurada A, Inai M, Hamashima Y, Furuta T, Wakimoto T, Kan T (2016), Syntheses of methylated catechins and theaflavins using 2-nitrobenzenesulfonyl group to protect and deactivate phenol. *The Journal of Antibiotics*, 69, 299–312.
- 10) Shimizu K, Asakawa T, Harada N, Fukumoto D, Tsukada H, Asai T, Yamada S, Kan T, Oku N (2014), Use of Positron Emission Tomography for Real-Time Imaging of Biodistribution of Green Tea Catechin. *PLOS ONE*, 9, e85520.
- 11) Nakai M, Fukui Y, Asami S, Toyoda-Ono Y, Iwashita T, Shibata H, Mitsunaga T, Hashimoto F, Kiso Y (2005), Inhibitory effects of oolong tea polyphenols on pancreatic lipase in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 4593–4598.
- 12) Hashimoto F, Kashiwada Y, Nonaka G, Nishioka I, Nohara T, Cosentino LM, Lee KH (1996), Evaluation of tea polyphenols as anti-HIV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6, 695–700.
- 13) Komeda S, Higashino Y, Hamada M, Nakajima N, Kawasaki T, Saito A (2017), Role of 3,5-Digalloyl and 3',4'-Dihydroxyl Structure of (–)-Epicatechin 3,5-Digallate in Inhibition of HeLa S3 Cell Proliferation. *Natural Products Chemistry & Research*, 5, 1000250.