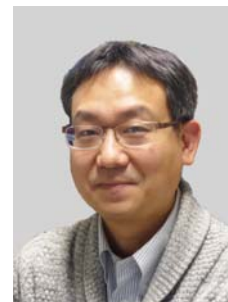


## 第一三共・創薬有機化学賞

東京工業大学准教授 大森 建氏  
Ken Ohmori



### (業績)「高次構造を有するフラボノイド系ポリフェノールの合成研究と機能開拓」

Synthetic and Chemical Studies on Flavan-derived Complex Polyphenols

ポリフェノールは、植物全般に豊富に含まれる身近な物質であり、昨今話題のいわゆる「フレンチパラドックス」の要因物質としても広く認知されている。しかし、これらは一般に天然から「純品」を得ることが困難なため、個々の化合物の化学的振る舞いが分子レベルで明らかにされた例は僅かであった。

大森氏の研究は、フラボノイド系ポリフェノールを、核酸、蛋白あるいは糖鎖などと並ぶ重要な物質として位置づけ、有機合成化学の立場からそれらに迫るものである。同氏は、精密合成を基盤とした数々の方法論を独自に開拓し、これまで純粋な化合物として得ることの難しかった化合物の合成に成功した。特に高次構造を有するフラバンオリゴマーの合成は特筆すべきものであり、それらに関連諸分野に供給する道を拓いた。

以下、それらの業績の概要を述べる。

#### 1. 高次フラバン系ポリフェノールの精密有機合成

天然にはポリフェノールの一種であるフラバン(カテキン)を構成成分とする複雑なオリゴマーが多数存在する。これらは、全ての構成単位が炭素-炭素結合を介して連結しているため、合成の難度が高い。大森氏は「糖とフラボノイド」の類似性(analogy)に着目し、独自の研究を展開した。具体的には、糖のアノマー位とフラバン骨格のベンジル位(C4位)との間に反応の類似性を見出し、糖の合成で利用される方法を応用してフラバン骨格に様々な求核成分を導入可能とする新たな合成法を確立した。同氏は、この手法を利用して「フラバン-インドール」複合構造を持つロタンジンや、脂肪酸とのハイブリッドであるドリオプテリン酸など、天然から僅かしか得られない数々の希少な化合物の合成に初めて成功した。

さらに同氏は、この知見を基に最近注目されているフラバンオリゴマーの合成に取り組んだ。オリゴマーは、特にその重合度が高いものの生理活性(抗癌、インスリン活性増強、脱毛抑制作用等)が顕著であるが、同氏はそうした高次のオリゴマー構造の構築に、やはり糖鎖合成の基本技術であるオルトゴナル(orthogonal)法が有効であることを実証した。さらに同氏は合成効率を飛躍的に高める「ブロモキャッピング法」を考案した。同氏はこの方法を駆使し、これまでその存在が示唆されながらも、天然から単離不能であった巨大オリゴマー(カテキン24量体)をはじめて単一化合物として得ることに成功した。

この合成の最終工程においては、分子量が8千を超える分子同士を、炭素-炭素結合を介して選択的に連結させることに成功している。このようなサイズの分子同士を高度に制御し選択的に結合させた例はこれまでないことから、本研究は合成化学界に大きなインパクトを与えた。

#### 2. カテキン誘導体の一般的合成法の開発

一方、大森氏の研究は各種カテキンモノマーの純合成法(de novo synthesis)の開拓にも向けられてきた。カテキン類は、天然に豊富に存在するにも関わらず高価であり、また、ごく一部の標準的類縁体しか入手できないため、合成による供給が望まれている。この点に関し、同氏はフッ素化合物の特性を活かした斬新なアプローチを考案し、簡便かつ効率的なカテキン骨格の構築法を開発した。本法の鍵は、酸化条件や酸/塩基に不安定なフェノール誘導体の代わりに、化学的に安定なフルオロベンゼン誘導体を出発化合物として用いた点にある。すなわち、C-F結合の高い化学安定性とフッ素原子の大きな電気陰性度由来する特異な反応性をうまく利用することにより、種々の合成的課題を解決した。

#### 3. 甘味ポリフェノールの合成

一般に、カテキン類は茶の渋味成分として知られるが、ある種のカテキン三量体は、ショ糖の約30倍もの甘味を呈する。同氏は、その要因が母核となる二重架橋型構造にあると推測し、その骨格の選択的構築法の開拓に取り組んだ。そして、特定の位置にカチオンを自在に発生できる新規モノマーを設計/合成することにより、目的構造を一挙に構築できる「catechin annulation」を実現した。そして本法と前述のオルトゴナル法を組み合わせ、標的化合物の初の全合成を達成した。

以上、大森建氏はこれまで一貫して有機合成を研究の基盤として、独自の着想から生み出される斬新な合成法を種々開拓し、従来困難であった天然有機化合物、特にフラボノイド系ポリフェノールの合成において多くの卓越した研究成果を挙げてきた。そして、合成した高純度サンプルの供給を通じ、個々の化合物の生理活性や不明であった生体高分子との相互作用の解明、そして新たな分子機能の開拓研究に寄与した。よって、同氏の研究業績は有機合成化学協会第一三共・創薬有機化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。