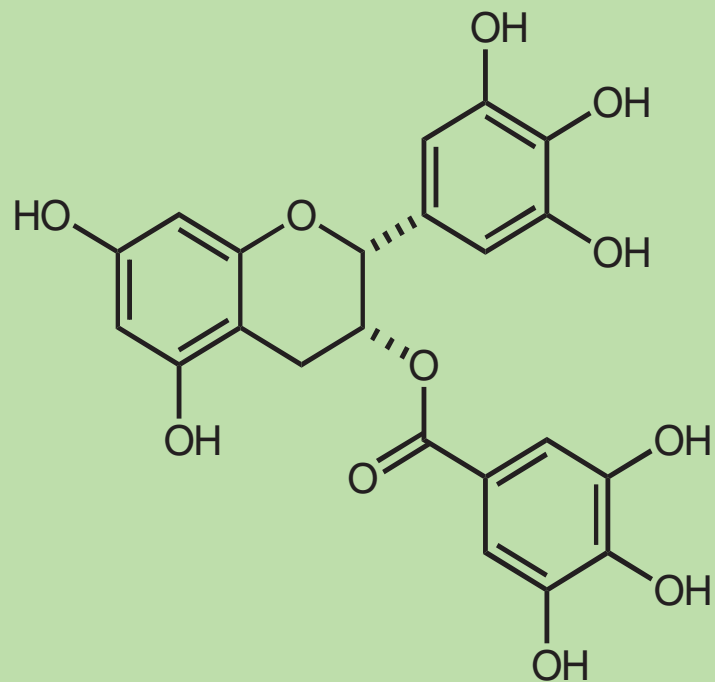


カテキン誘導体の効率的合成方法

静岡県立大学 薬学部
医薬品製造化学分野
教授 菅 敏幸

有機合成を基盤とするカテキン類のプローブ分子化



(-)-Epigallocatechin gallate (EGCG)

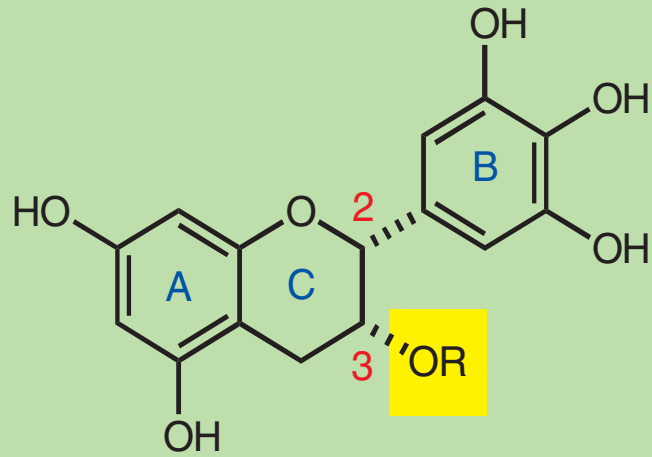


静岡県 菊川市 「新田園」

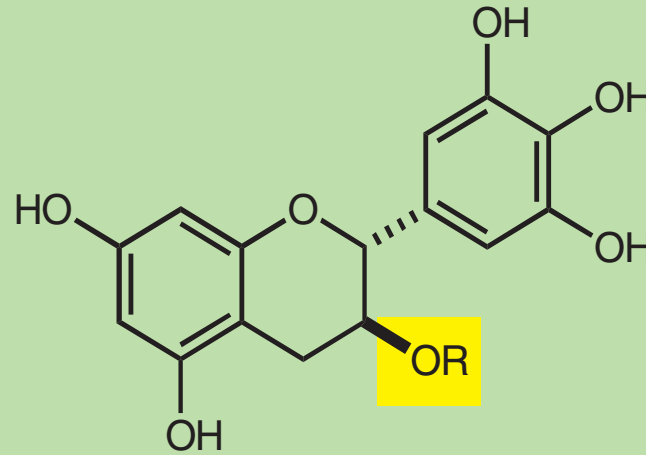
Biological activity
Cancer preventive activity
Antioxidant effect
Antiviral activity

Review:
M. Friedman, *Mol. Nutr. Food. Res.*, 51, 116 (2007)

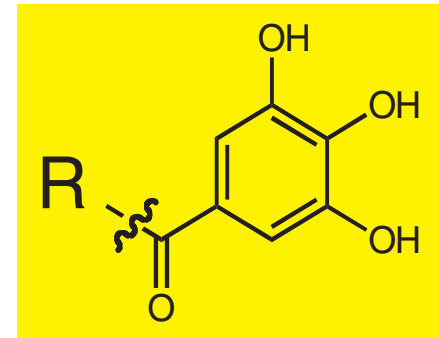
EGCG と GCG の合成戦略



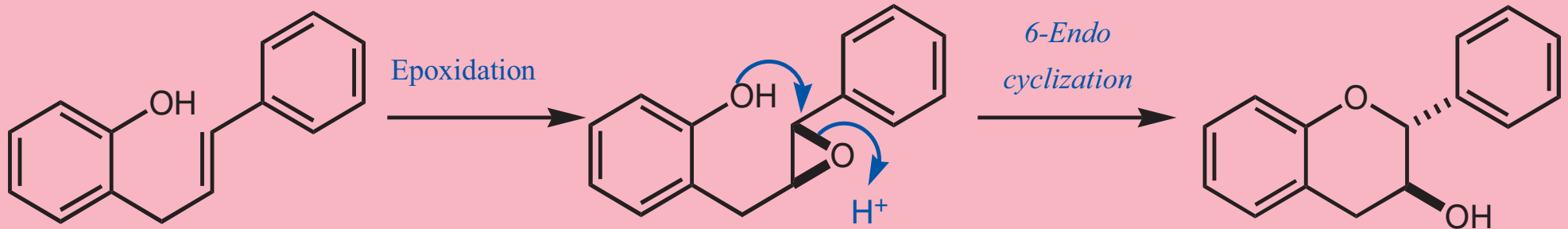
(-)-Epigallocatechin gallate (EGCG)



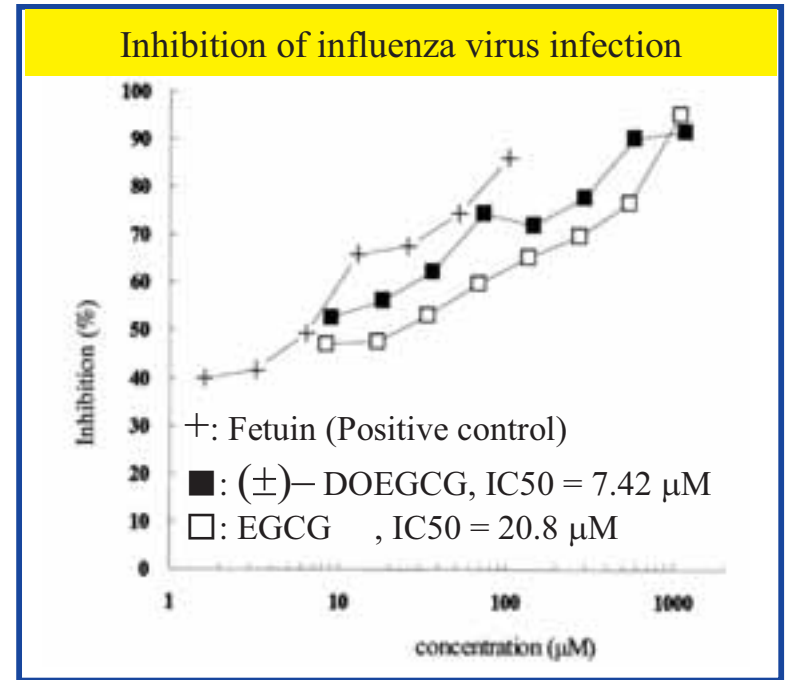
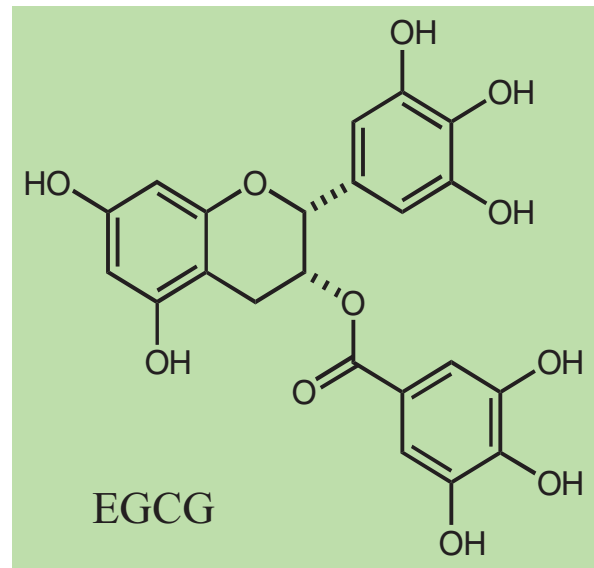
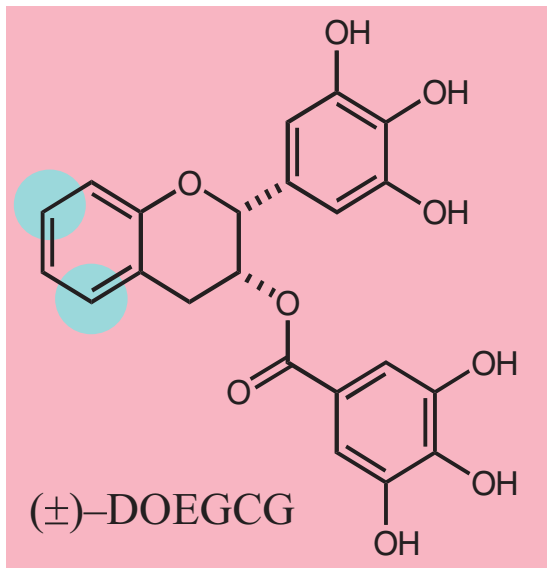
(+)-Gallocatechin gallate (GCG)



Synthetic Strategy

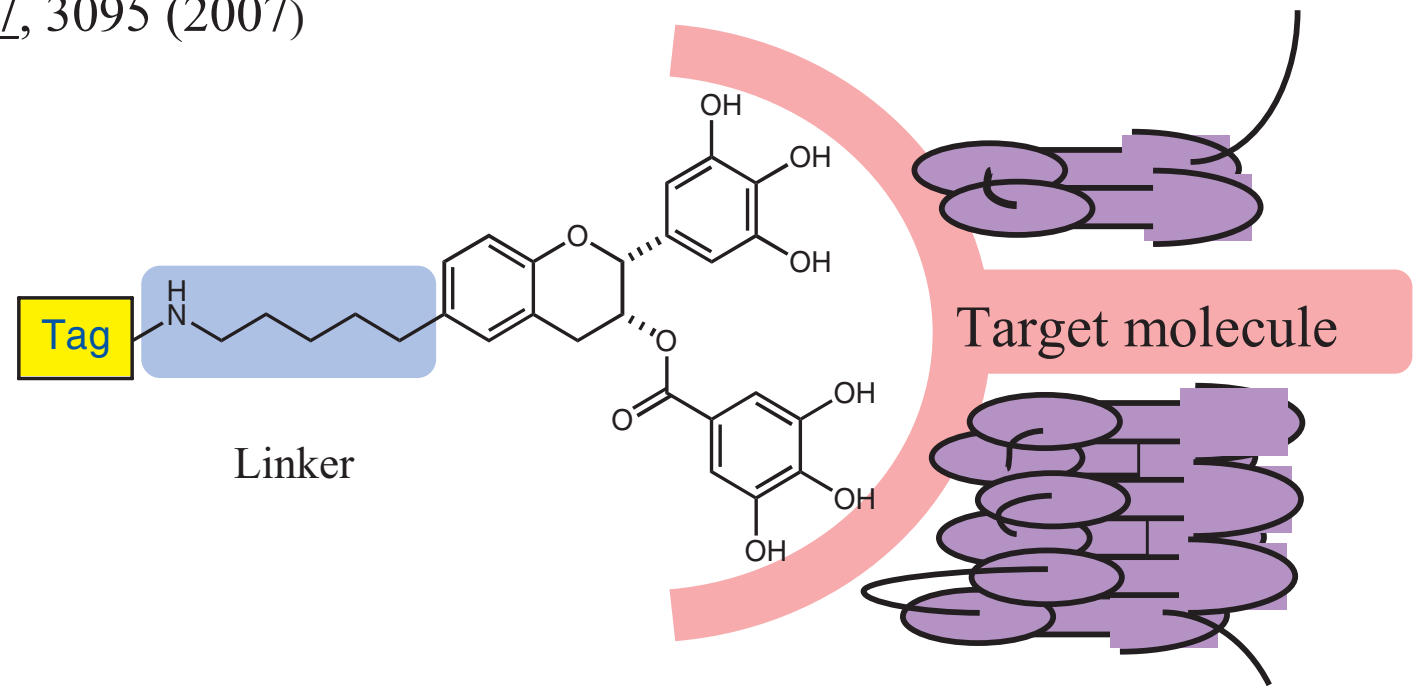
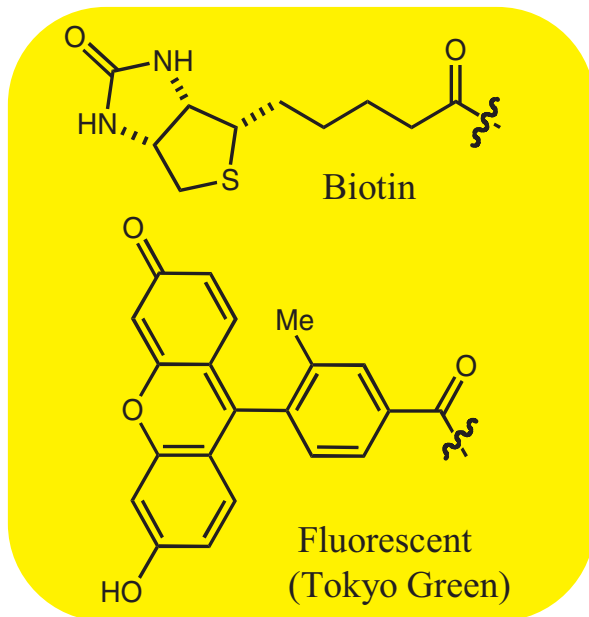


5,7-Dideoxyepigallocatechin Gallate (DOEGCG) の生物活性

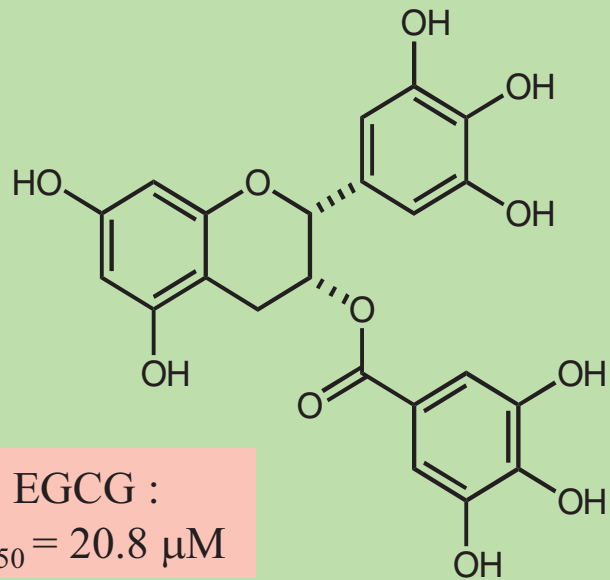


菅 敏幸、古田 巧、鈴木 隆:特願2006-350249

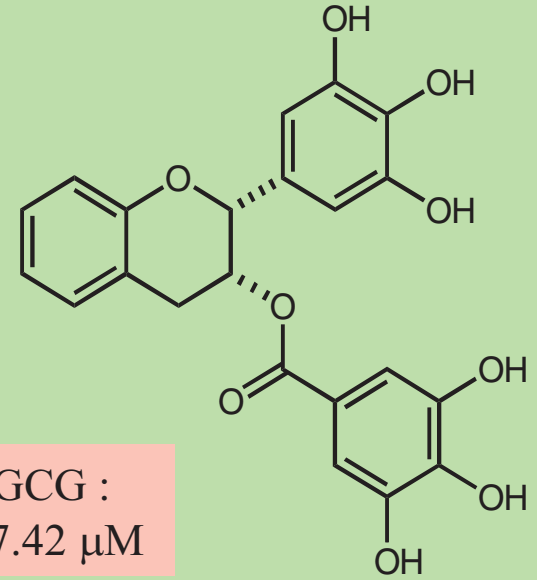
Bioorg. Med. Chem. Lett., 17, 3095 (2007)



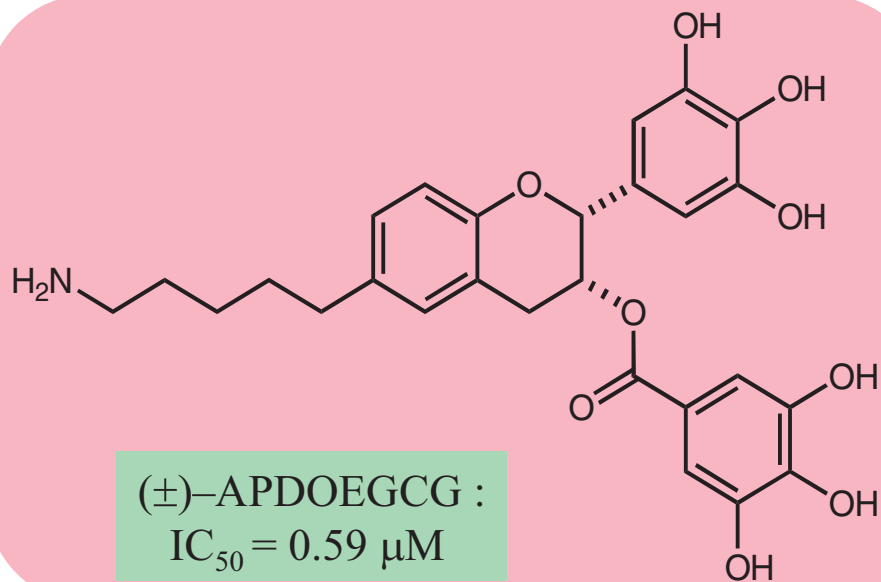
APDOEGCG とAPDOGCG のインフルエンザウイルス増殖抑制活性



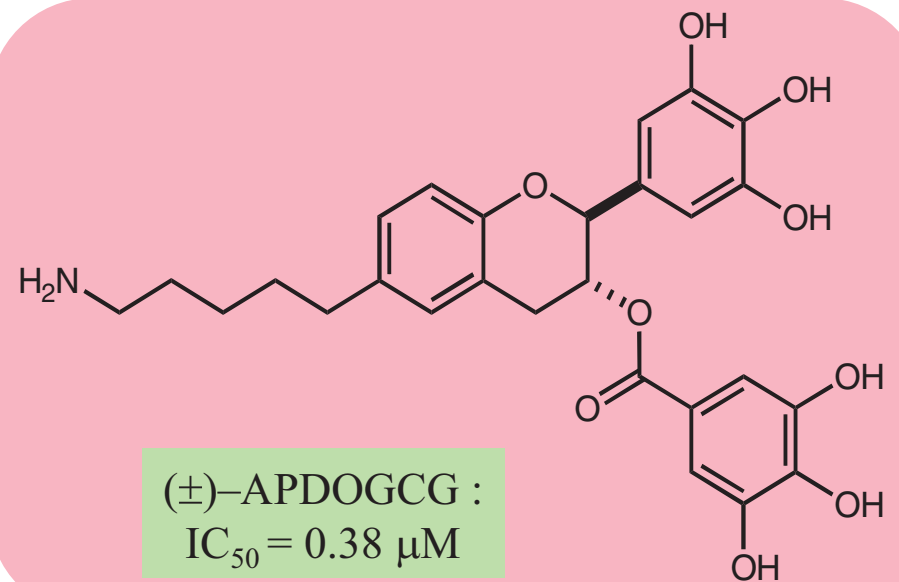
EGCG :
 $IC_{50} = 20.8 \mu\text{M}$



DOEGCG :
 $IC_{50} = 7.42 \mu\text{M}$



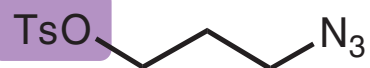
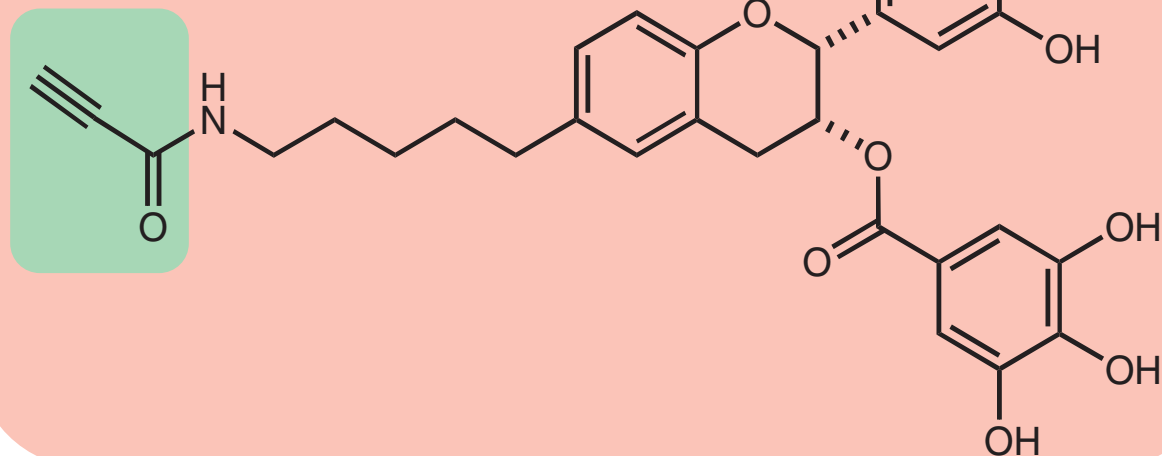
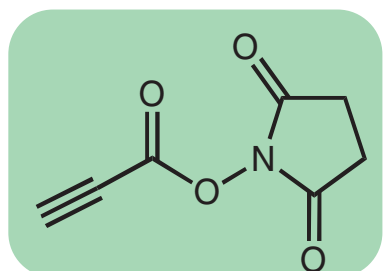
(±)-APDOEGCG :
 $IC_{50} = 0.59 \mu\text{M}$



(±)-APDOGCG :
 $IC_{50} = 0.38 \mu\text{M}$

PETプローブへの合成展開 : ^{18}F 原子迅速導入

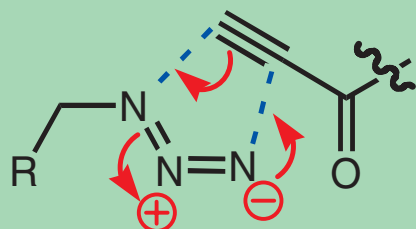
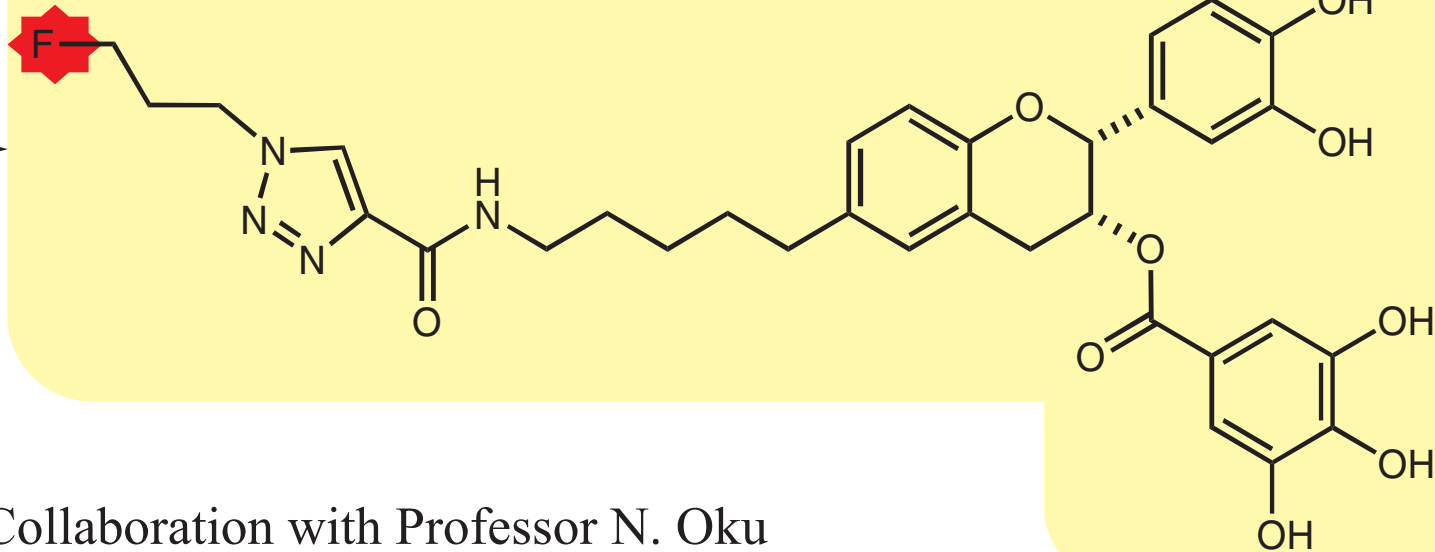
(±)-APDOEGCG



KF, K [2.2.2.]

CH₃CN
80 °C, 15 min;

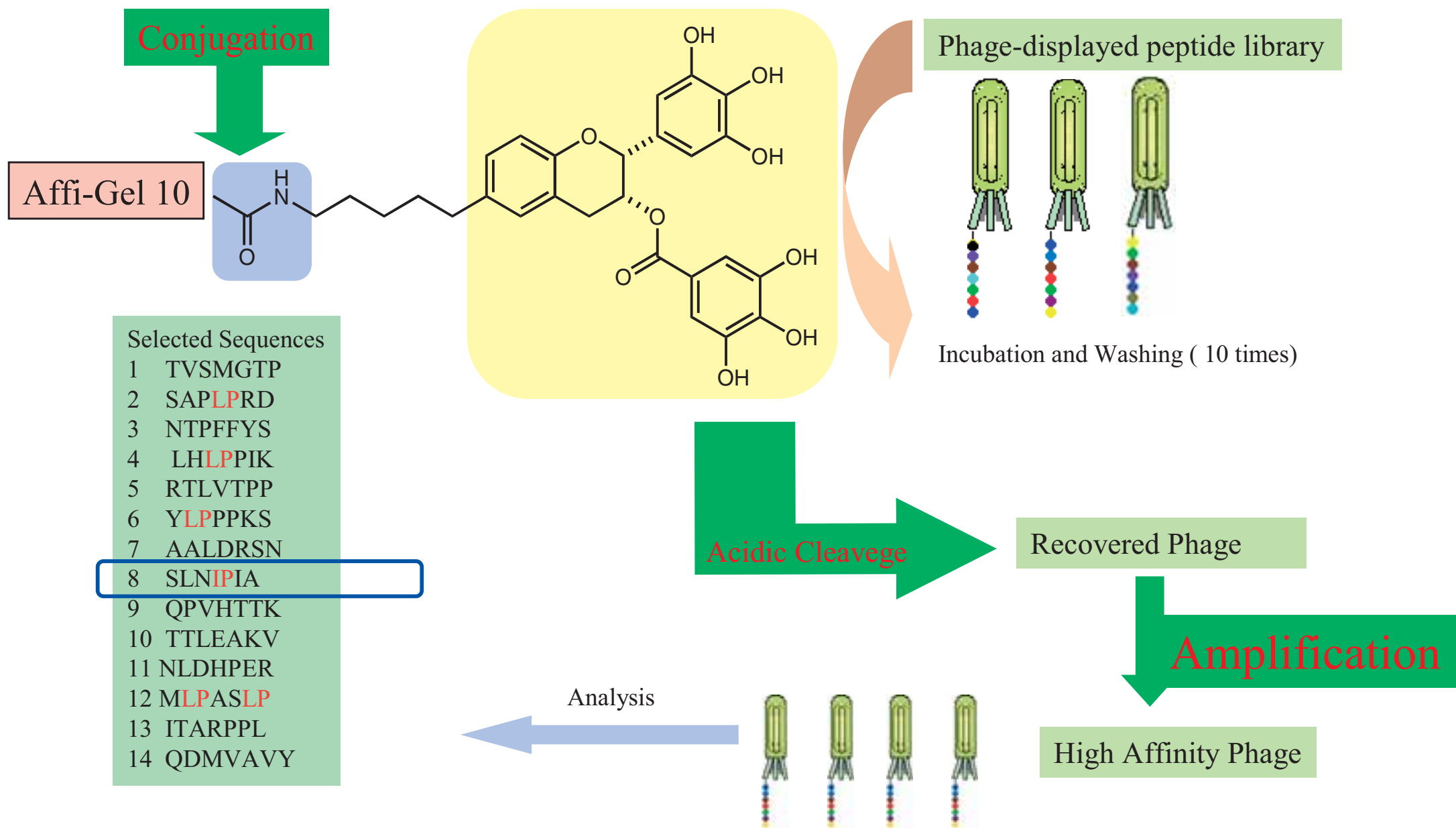
CuI,
pH 6.4 buffer
rt, 5 min



Click Chemistry

Collaboration with Professor N. Oku

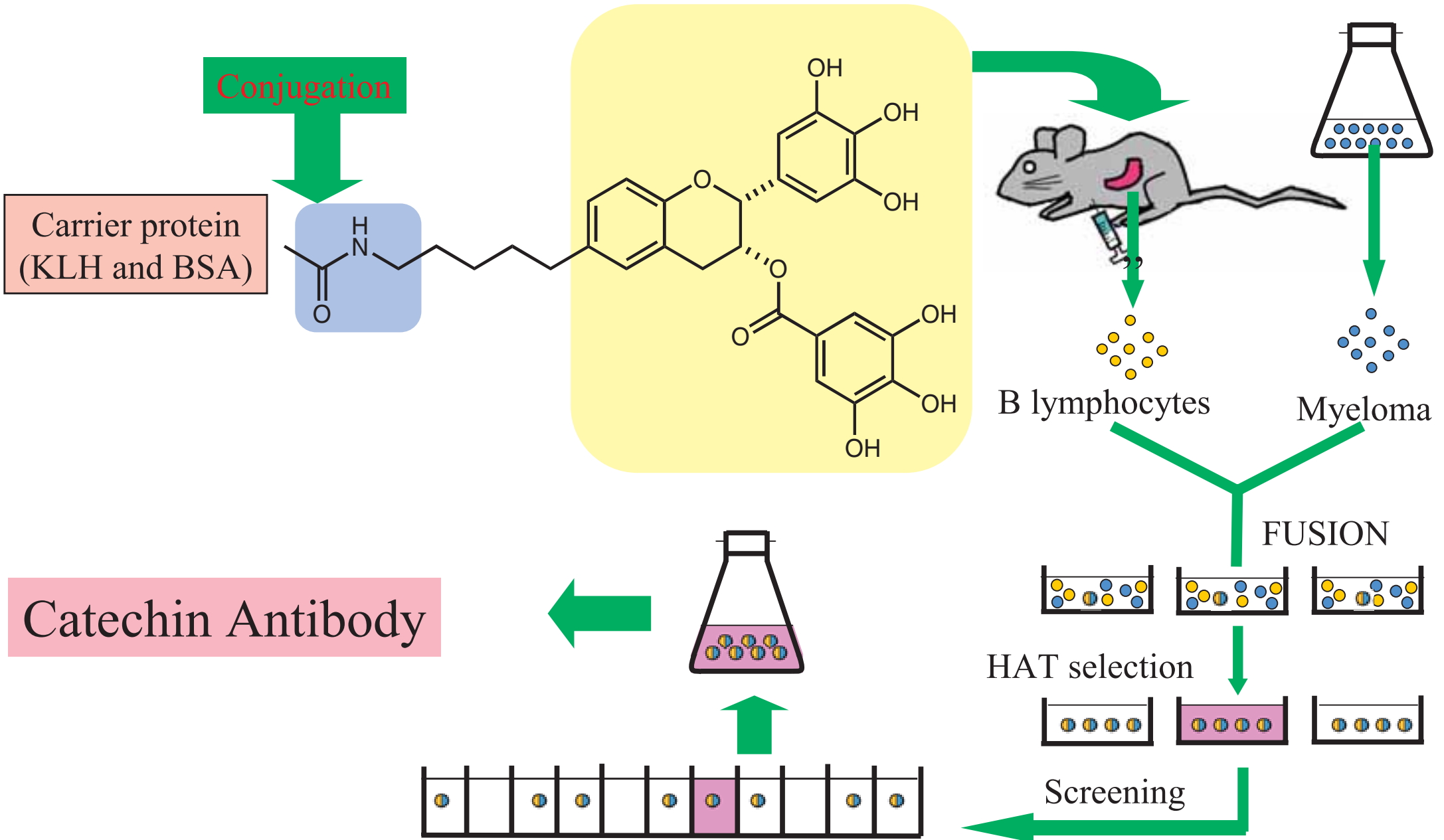
ペプチドライブラリーによる親和性の高いアミノ酸配列の探索



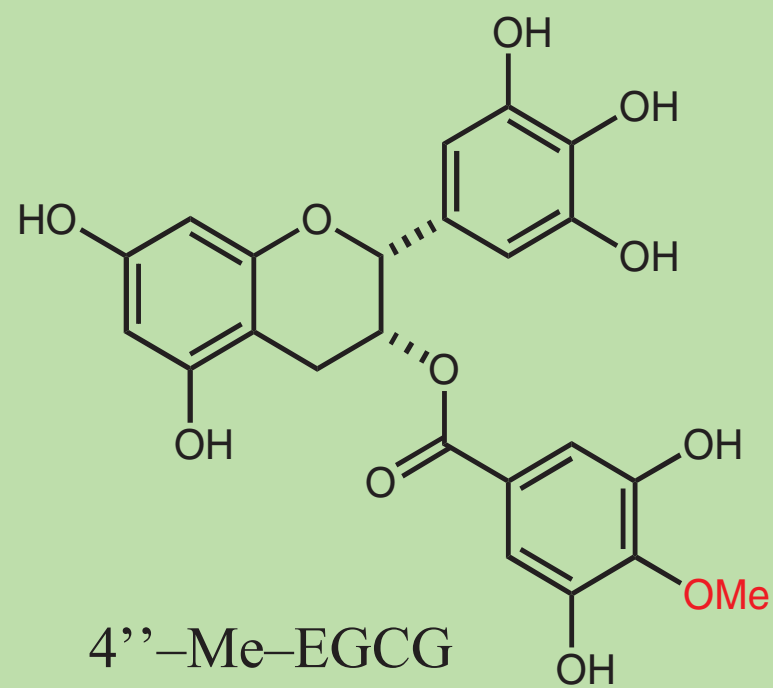
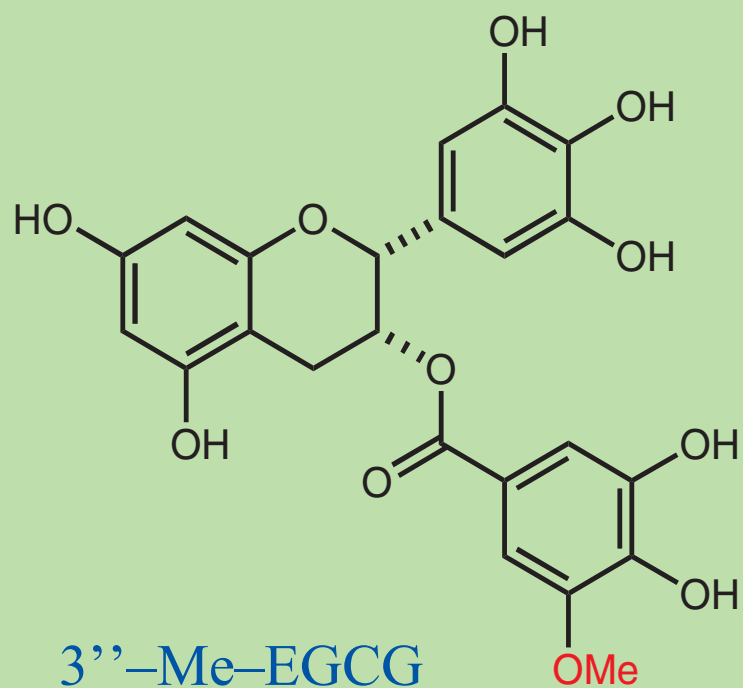
*Laminin receptor 161-171

Collaboration with Professor K. Ito

カテキン抗体の作成



メチル化カテキンの合成

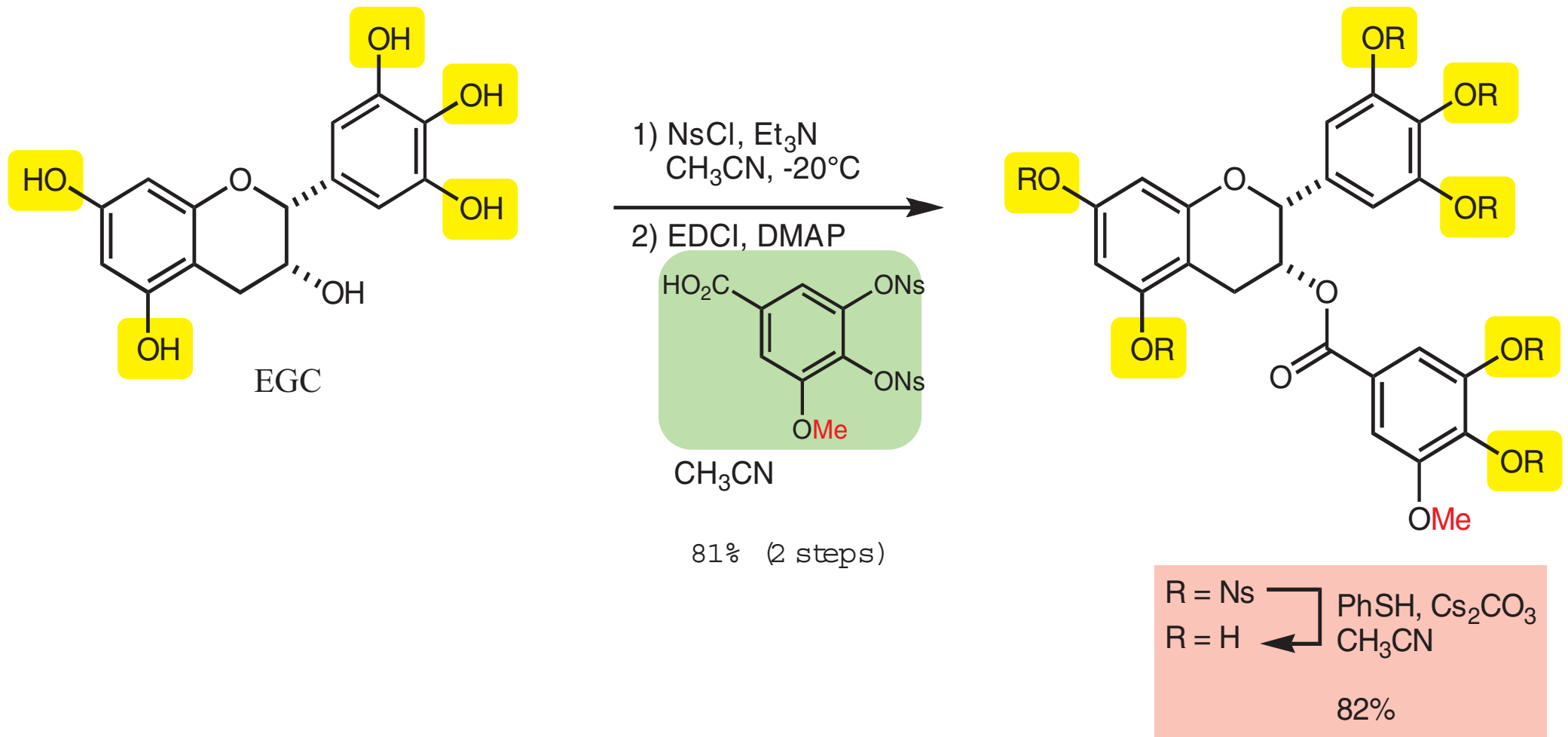


(株)富士トレーディング社にて発売予定

メチル化カテキンの効率的製法

菅 敏幸、古田 巧:特願2008-76383

EGC (エピガロカテキン) から 3''-Me-EGCG の合成

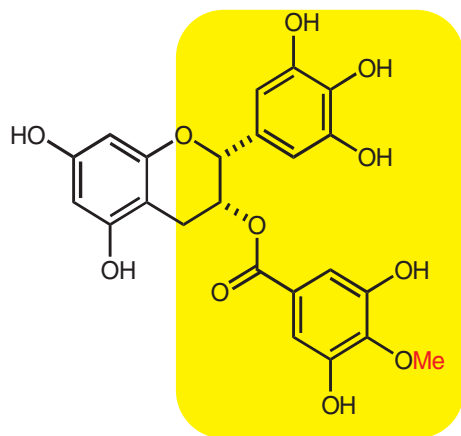


Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 4171 (2009)

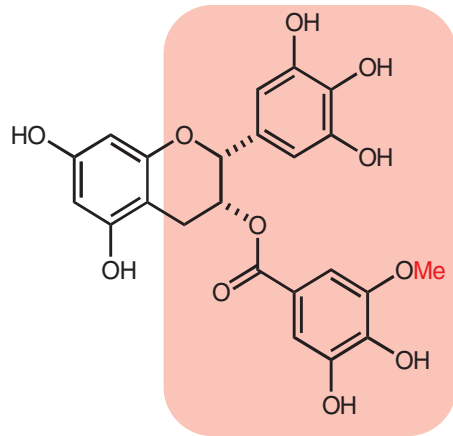
メチル化カテキンの効率的製法: 菅 敏幸、古田 巧: 特願2008-76383

合成に成功したメチル化カテキン誘導体

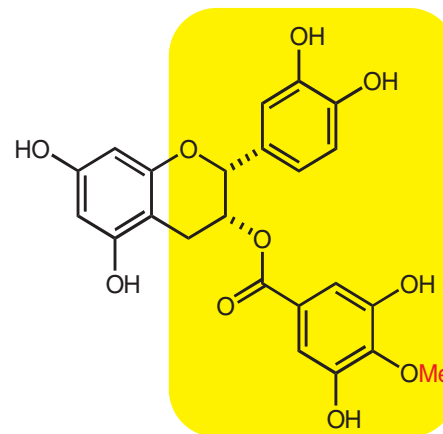
4''-Me-EGCG



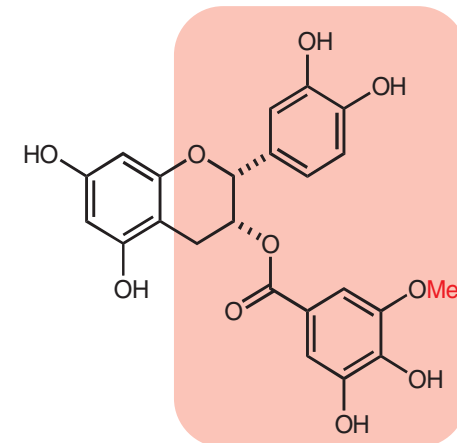
3''-Me-EGCG



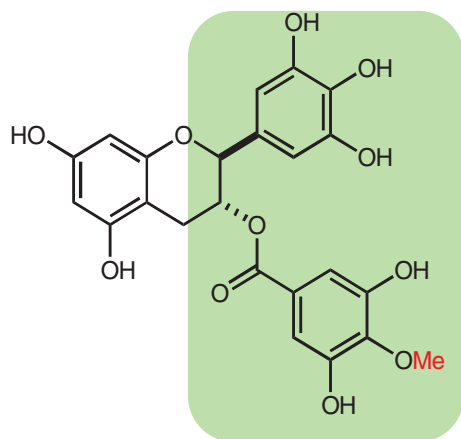
4''-Me-ECG



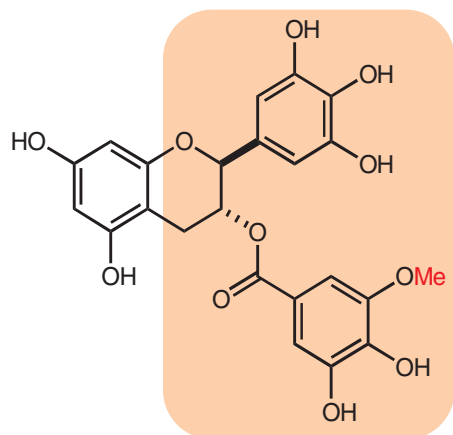
3''-Me-ECG



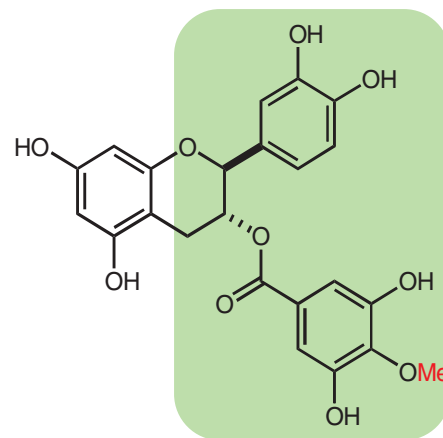
4''-Me-GCG



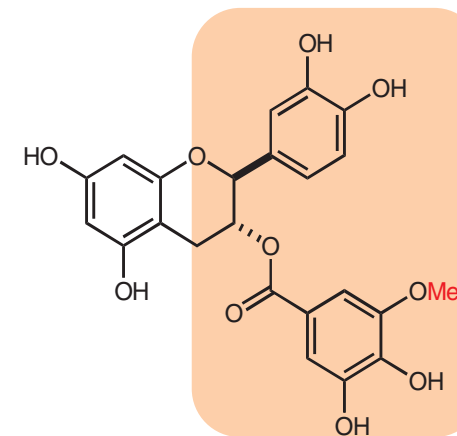
3''-Me-GCG



4''-Me-CG

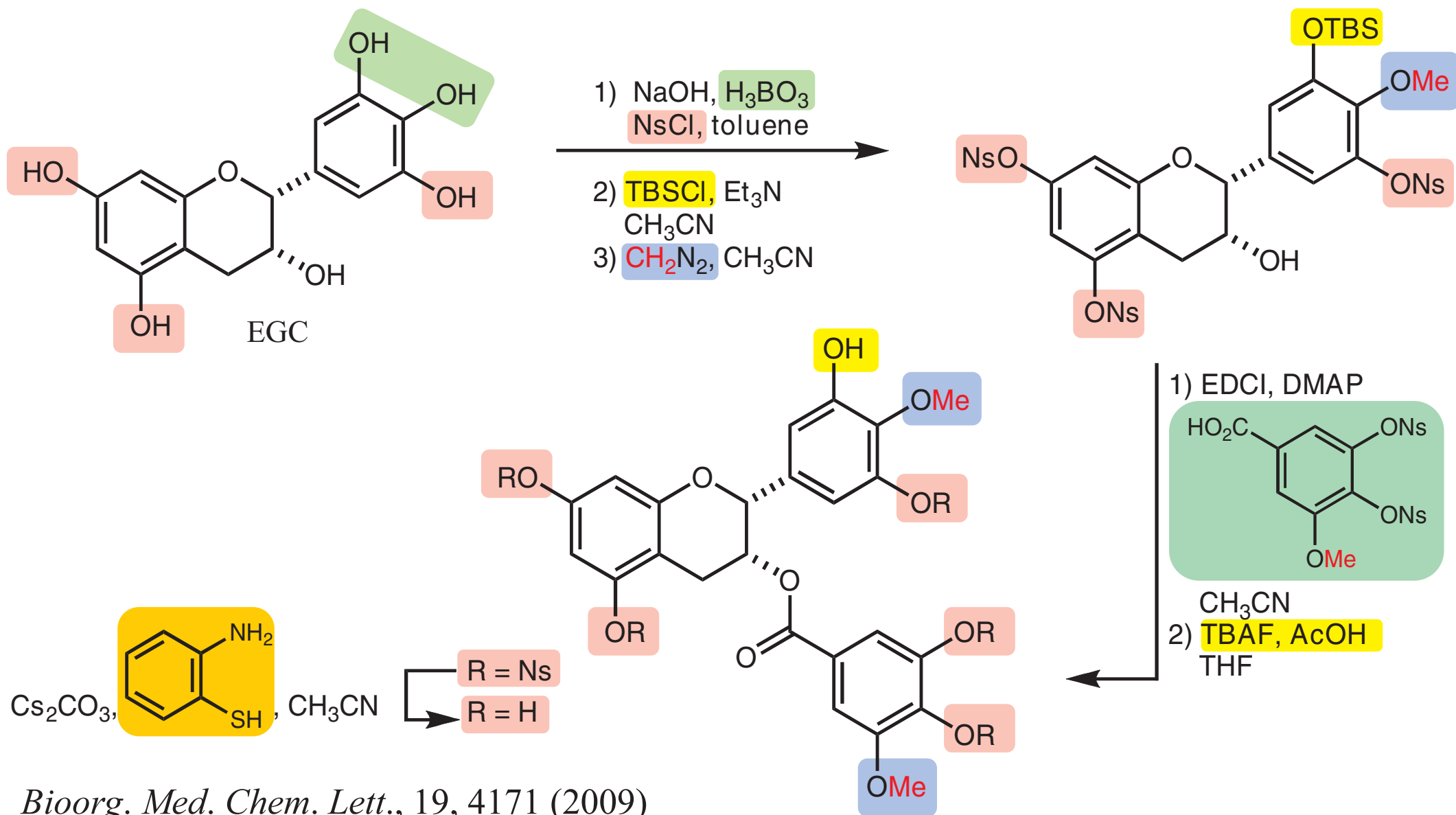


3''-Me-CG



メチル化カテキンの効率的製法: 菅 敏幸、古田 巧: 特願2008-76383

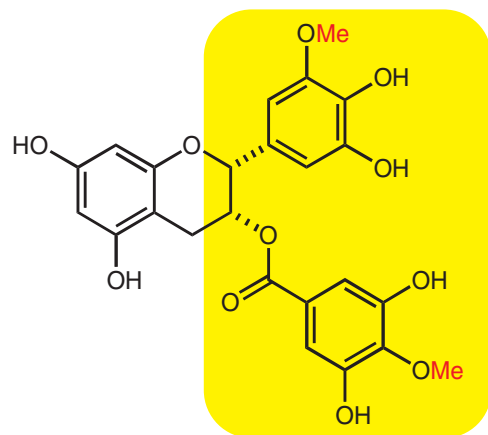
EGC の B 環 水酸基の位置選択的メチル化



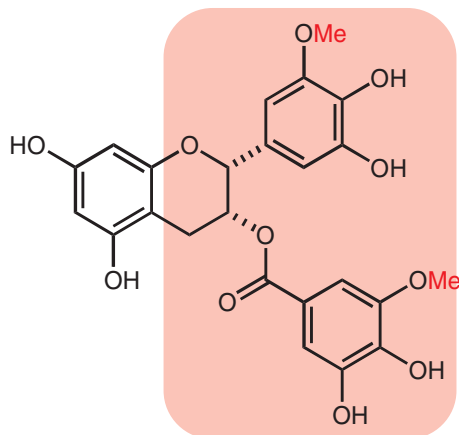
Bioorg. Med. Chem. Lett., **19**, 4171 (2009)

合成可能な二重メチル化エピガロカテキンガレート

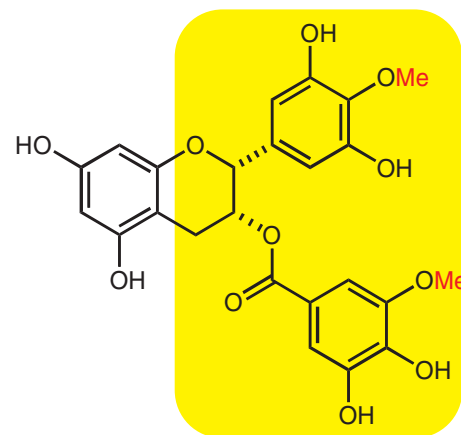
3', 4''-dMe-EGCG



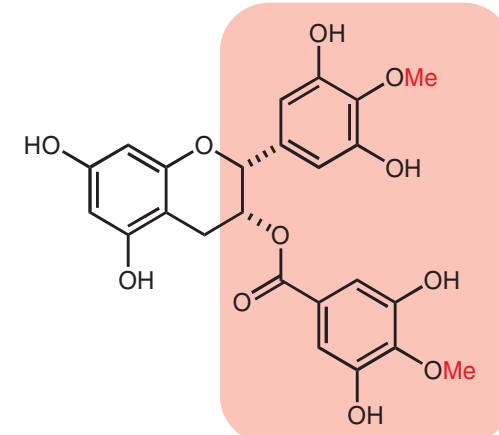
3', 3''-dMe-EGCG



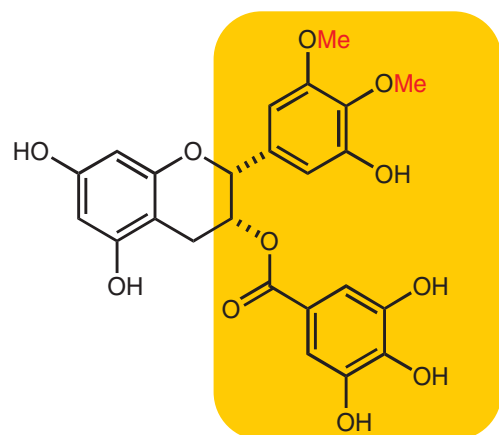
4', 4''-dMe-EGCG



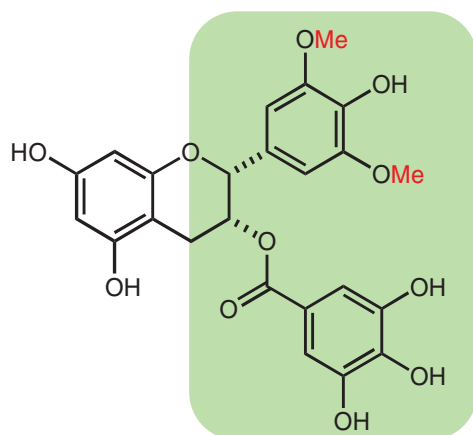
4', 3''-dMe-EGCG



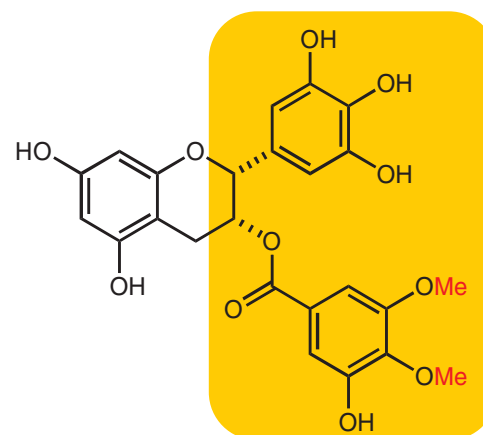
3', 4'-dMe-EGCG



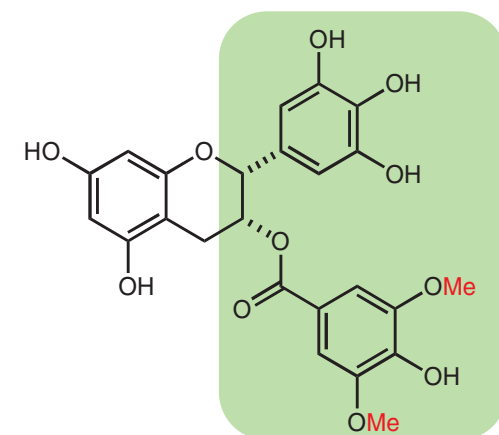
3', 5'-dMe-EGCG



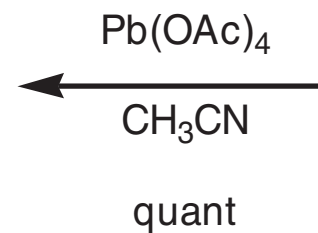
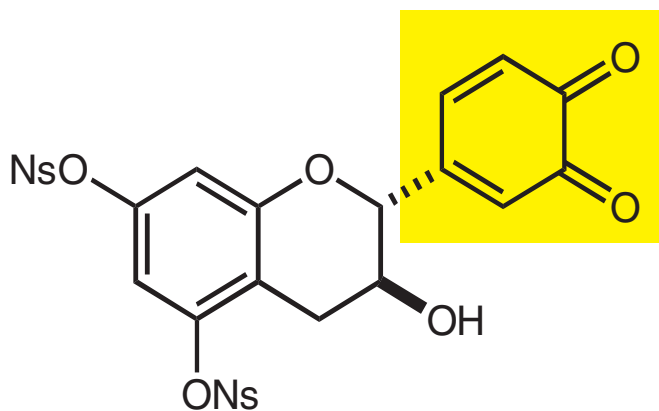
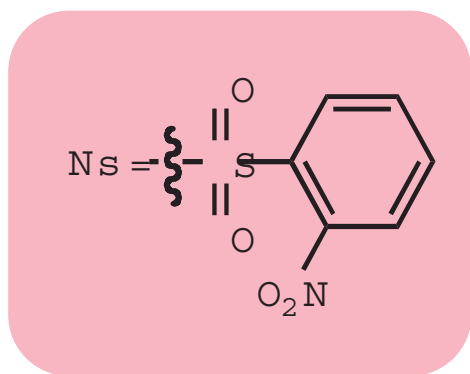
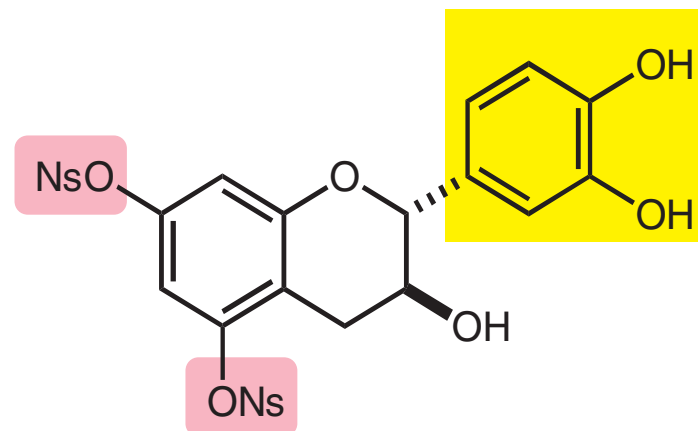
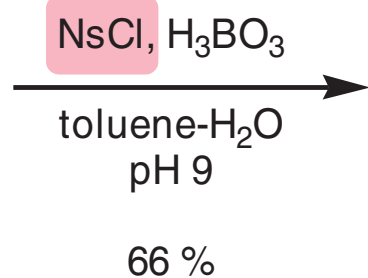
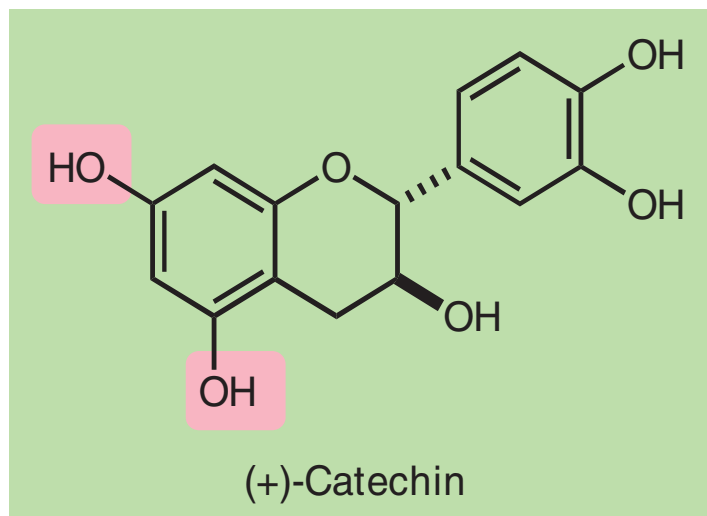
3'', 4''-dMe-EGCG



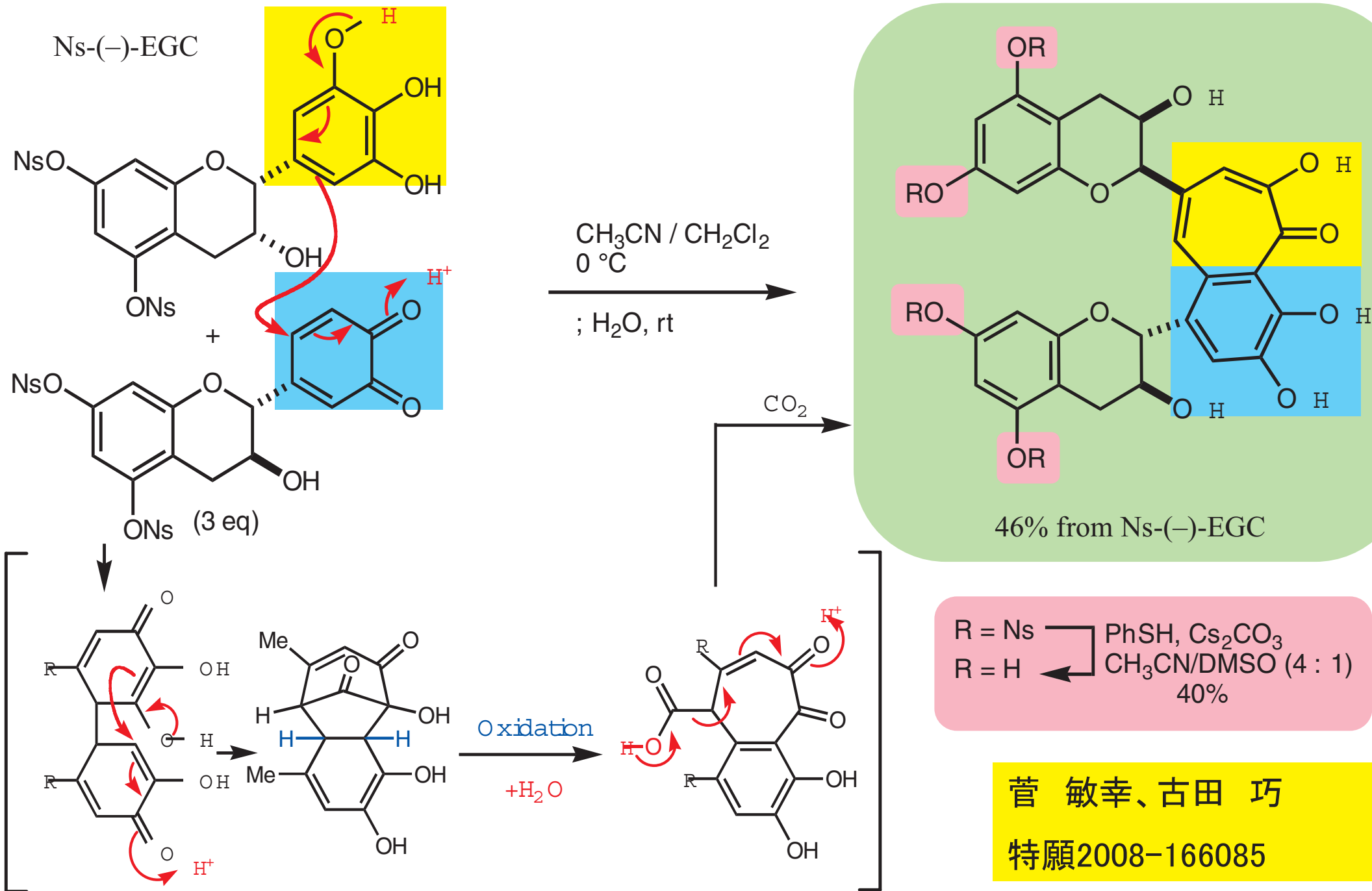
3'', 5''-dMe-EGCG



カテキンのA環選択的な保護とB環の酸化



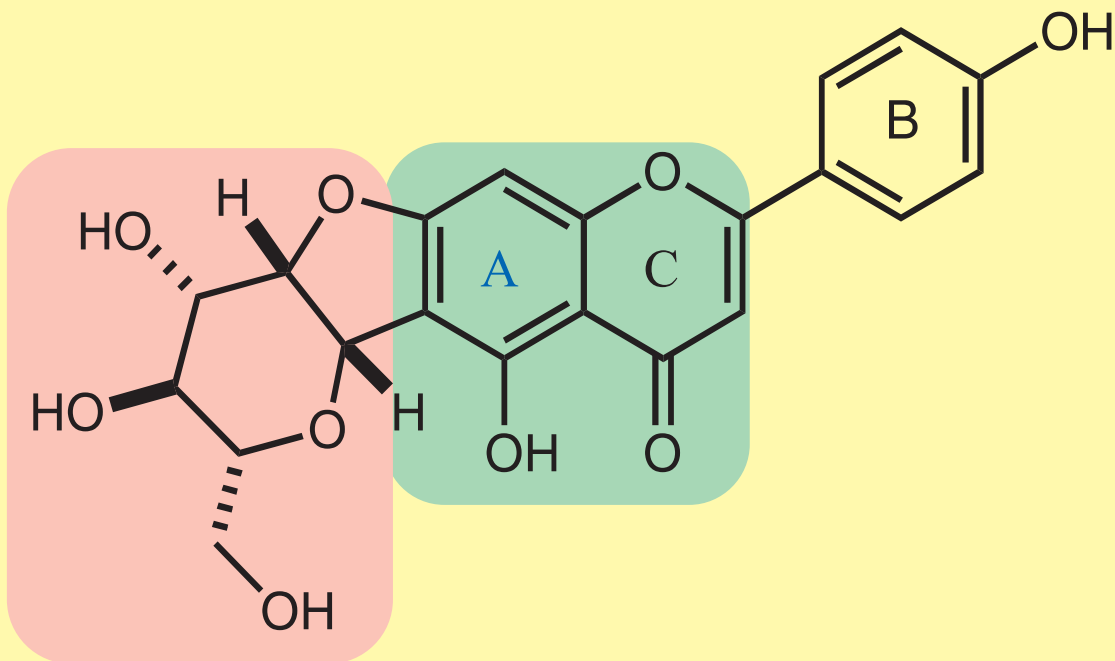
ネオテアフラビンの合成



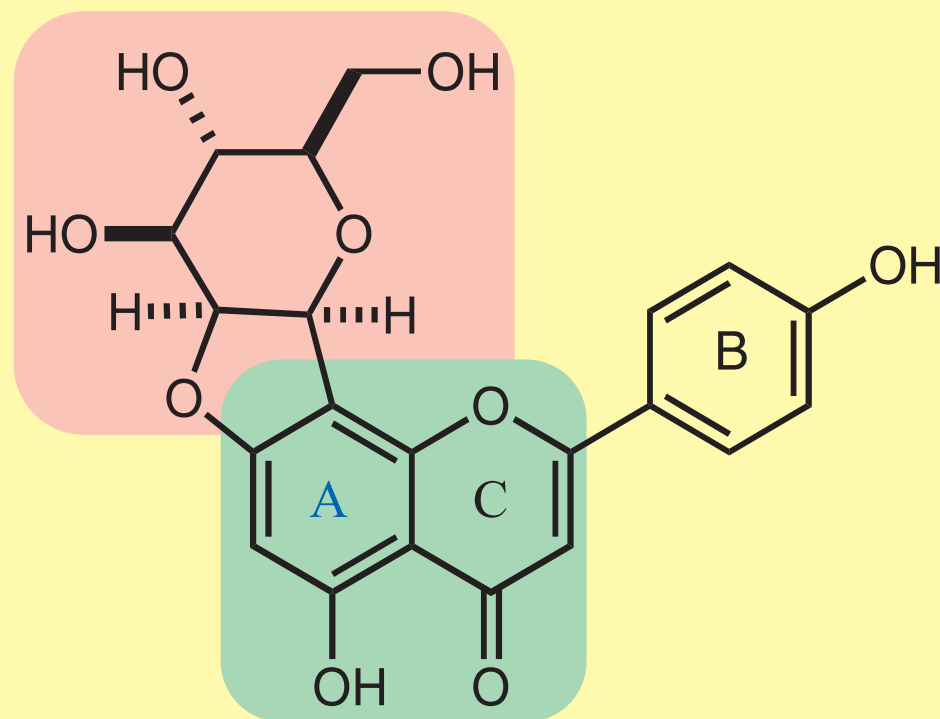
菅 敏幸、古田 巧

特願2008-166085

烏龍茶から単離された: Chafuroside A と B



Chafuroside A

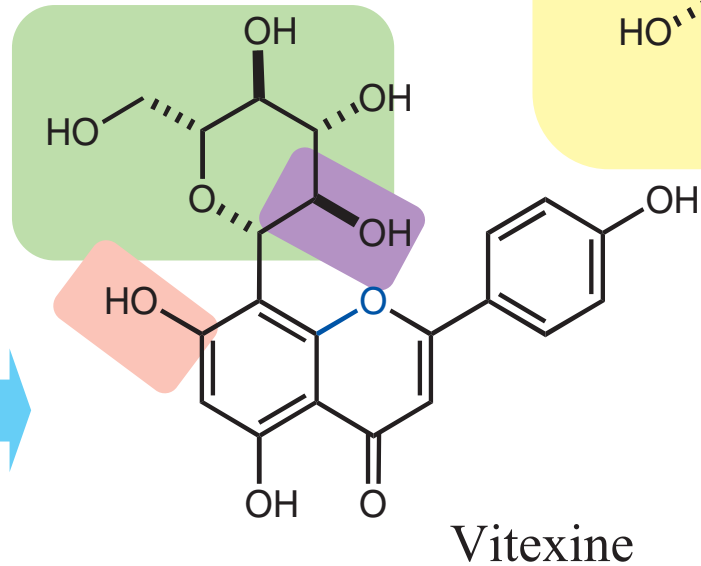
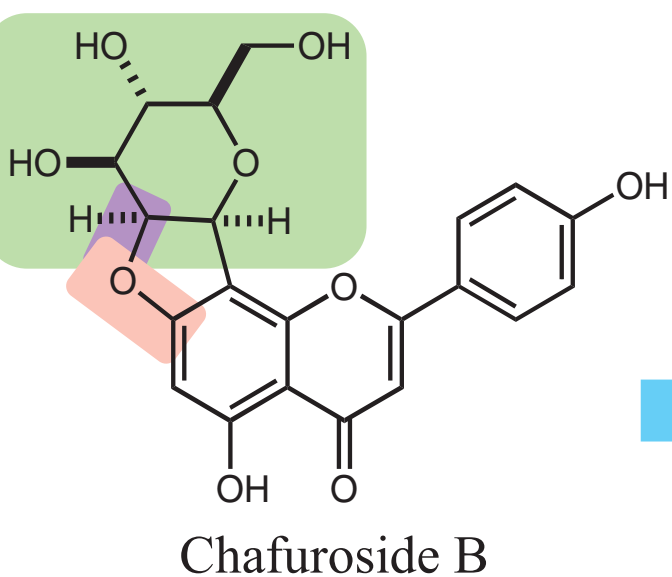
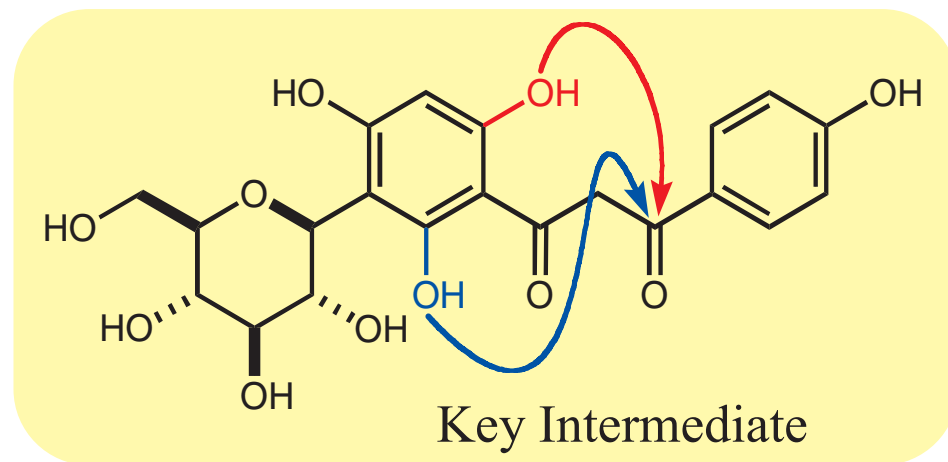
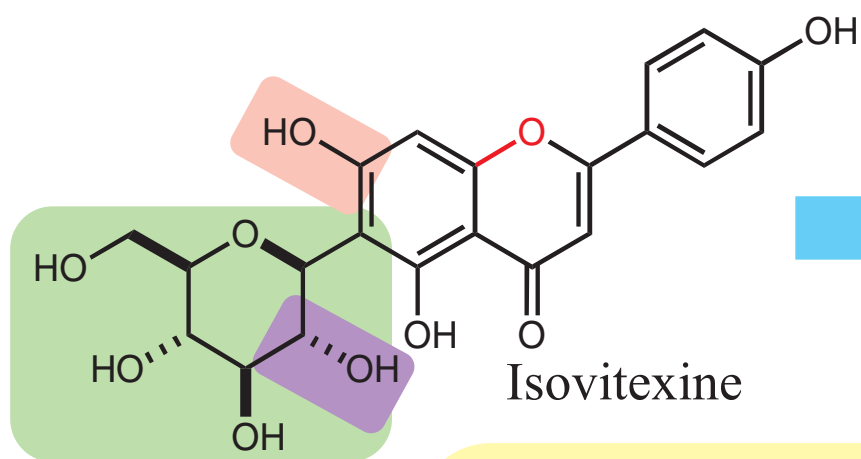
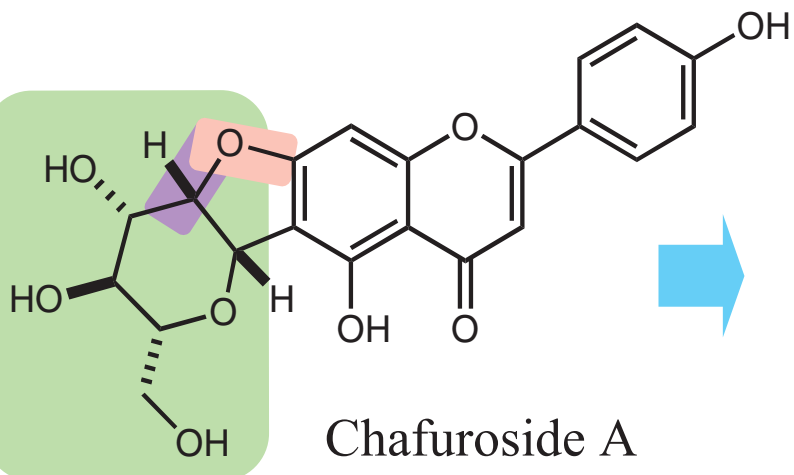


Chafuroside B

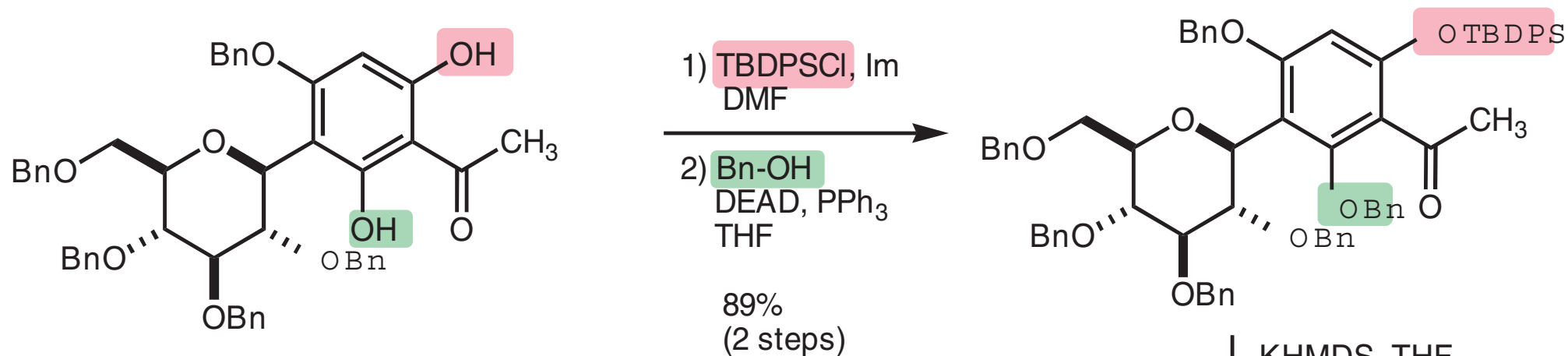
Isolation: Tsuji, K.; Nukaya, H. *et al. Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 194828, (2002)

Total synthesis: Furuta, T.; Wakimoto, T.; Kan, T. *et al. Org. Lett.*, 11 2233 (2009)

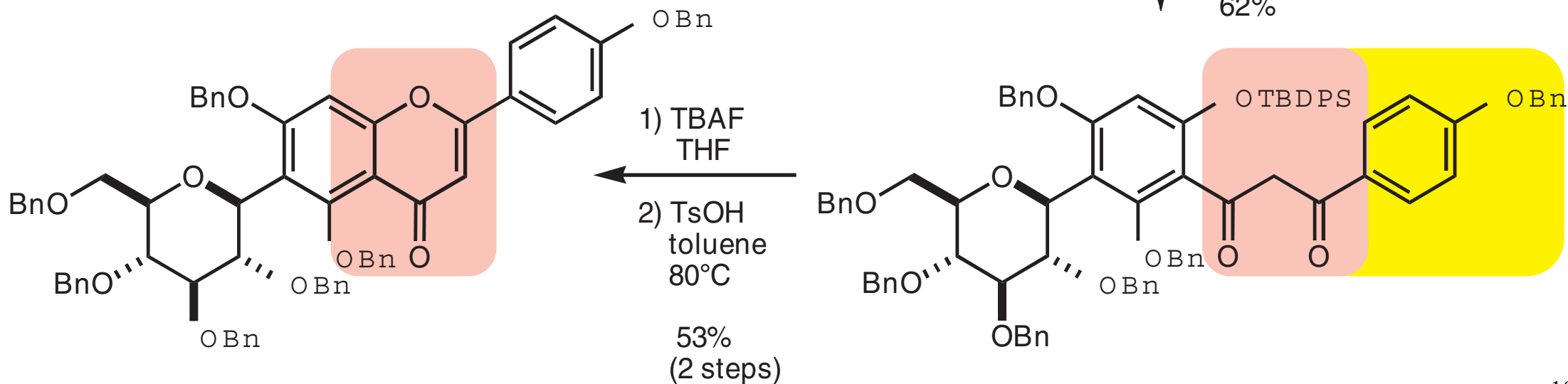
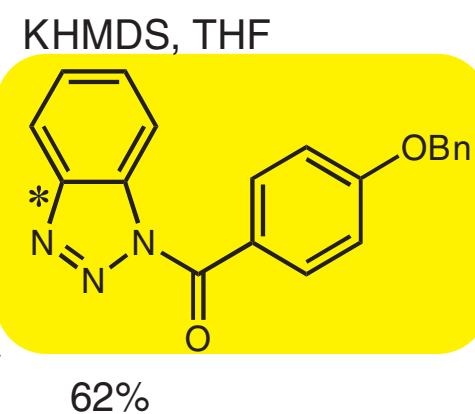
Chafuroside A と B の合成戦略



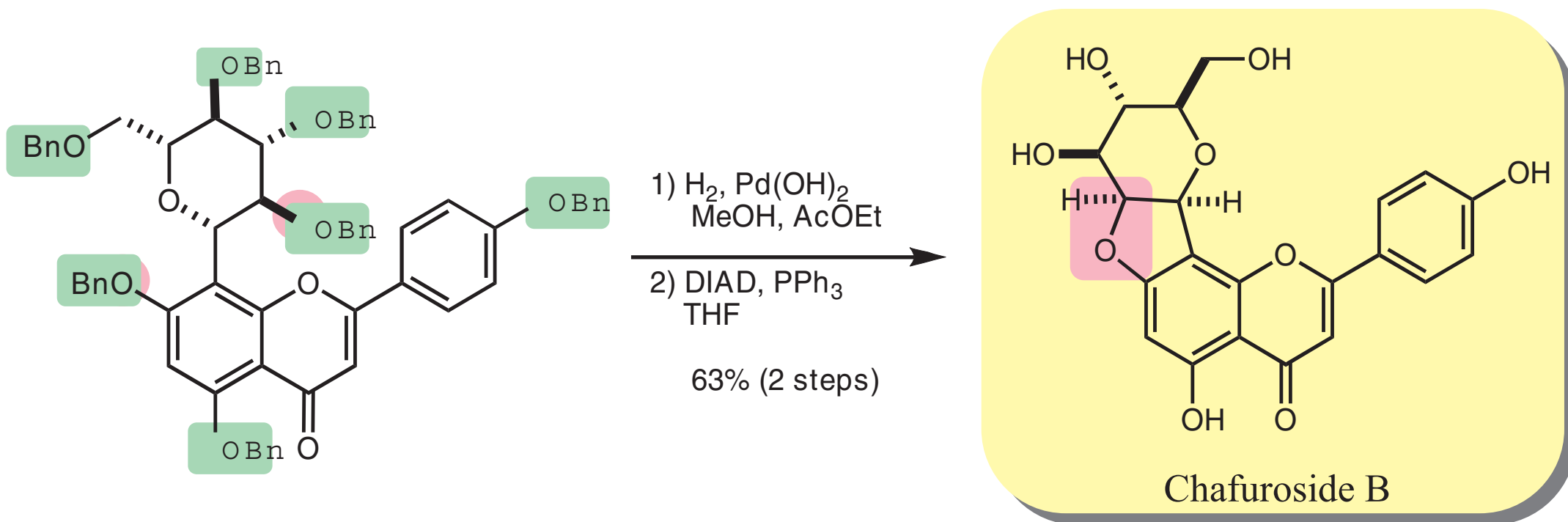
Chafuroside Aのフラボン環の構築



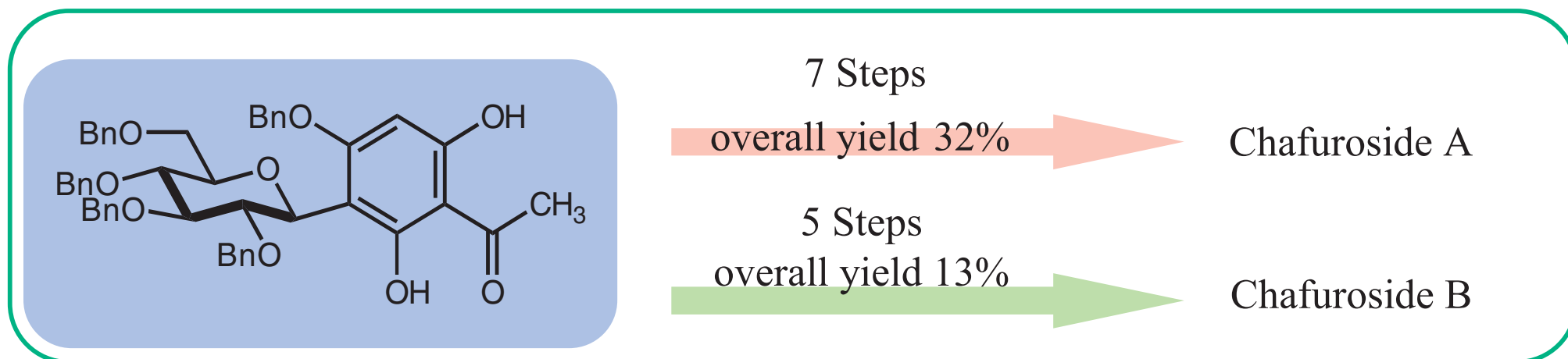
*Katritzky, A. R. *et al. J. Org. Chem.*, 65, 3679 (2000)



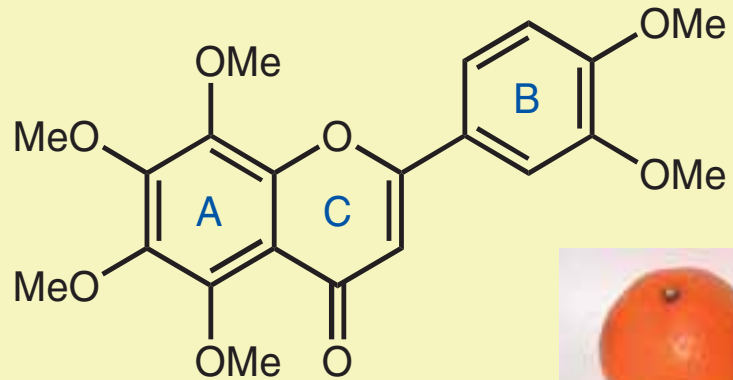
Chafuroside B の全合成



Org. Lett., 11, 2233 (2009)



食品から単離された生理活性フラボン類

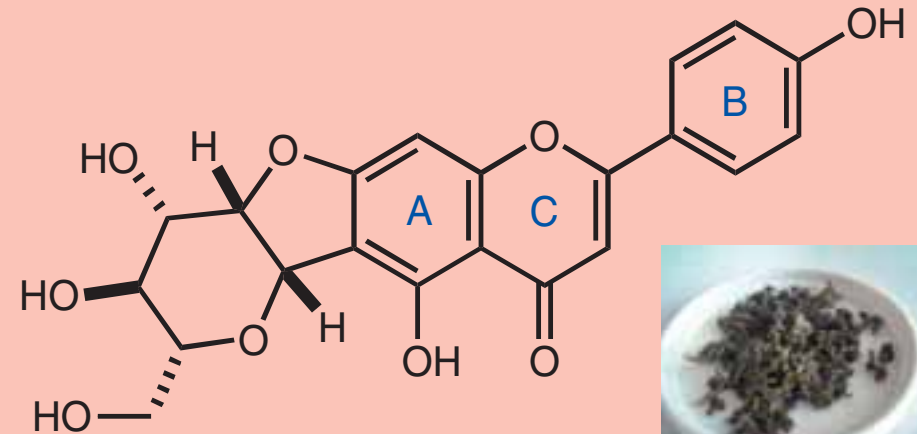


Nobiletin



Citrus

Bioactivity: anti-Alzheimer disease

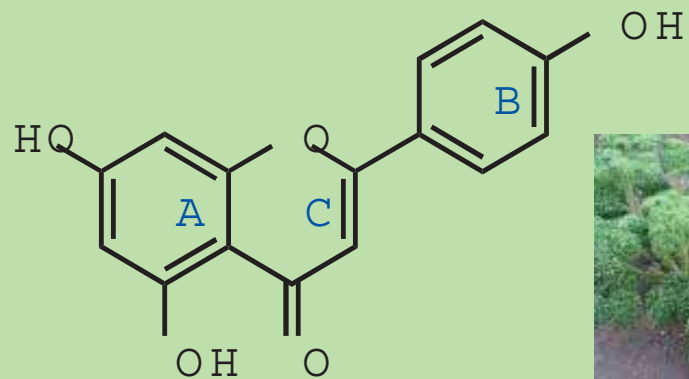


Chafuroside A



Oolong tea

Bioactivity: anti-inflammatory

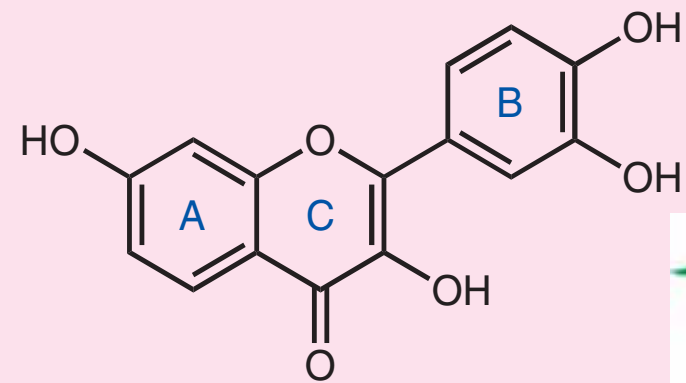


Apigenin



Parsley

Bioactivity : sedative effect



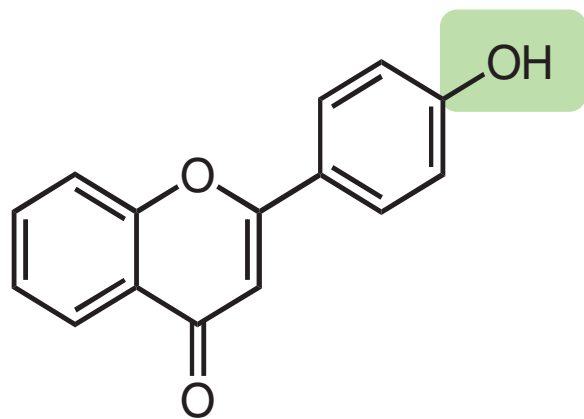
Fisetin



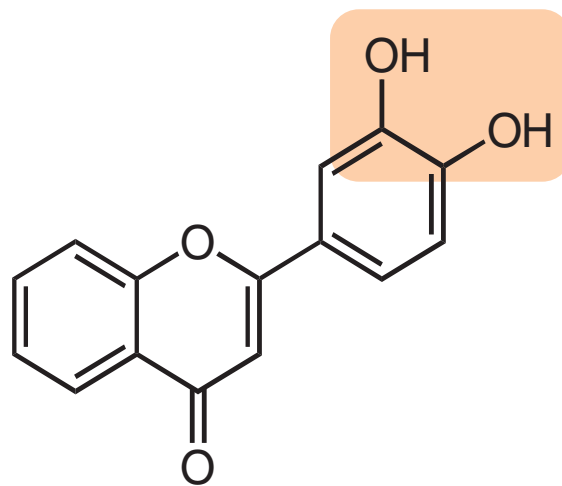
Strawberry

Bioactivity: enhances memory in mice

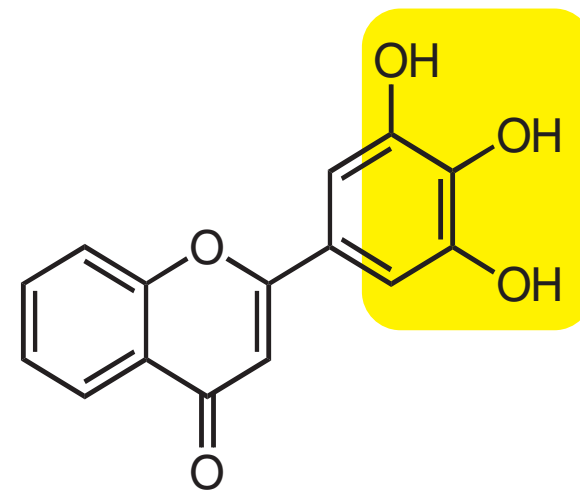
合成したフラボン類のシアル酸転位阻害活性



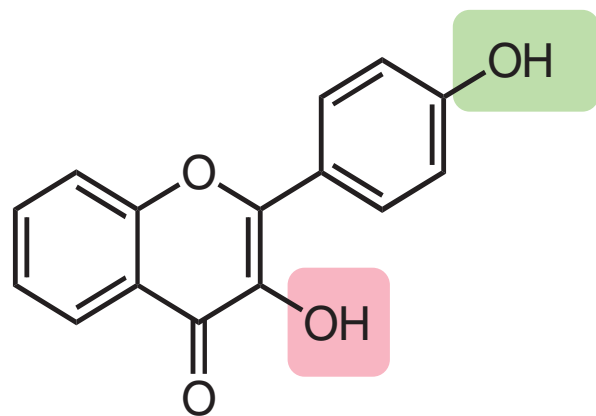
$IC_{50} = 66 \mu M$



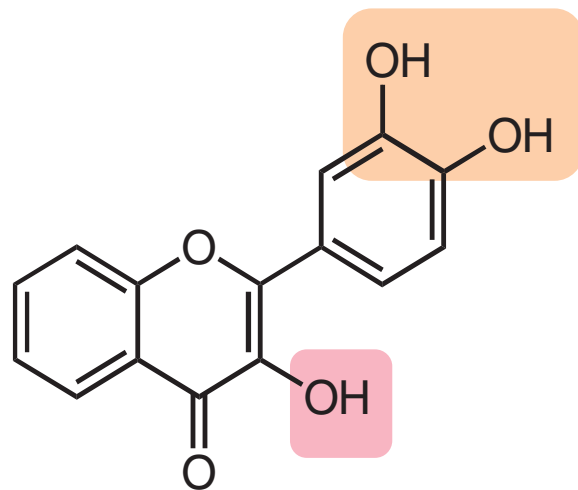
$IC_{50} = 191 \mu M$



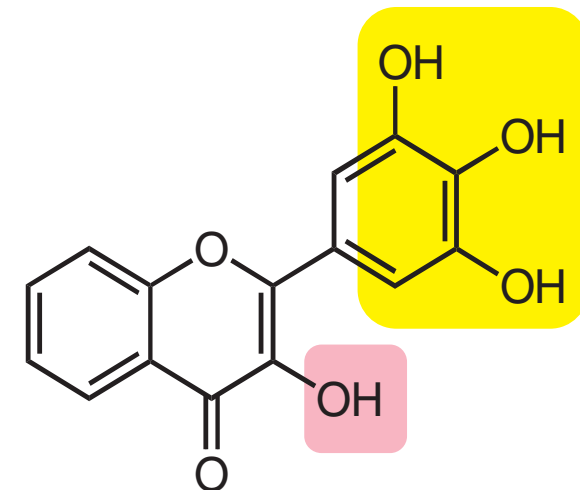
$IC_{50} = 5.1 \mu M$



$IC_{50} = 424 \mu M$



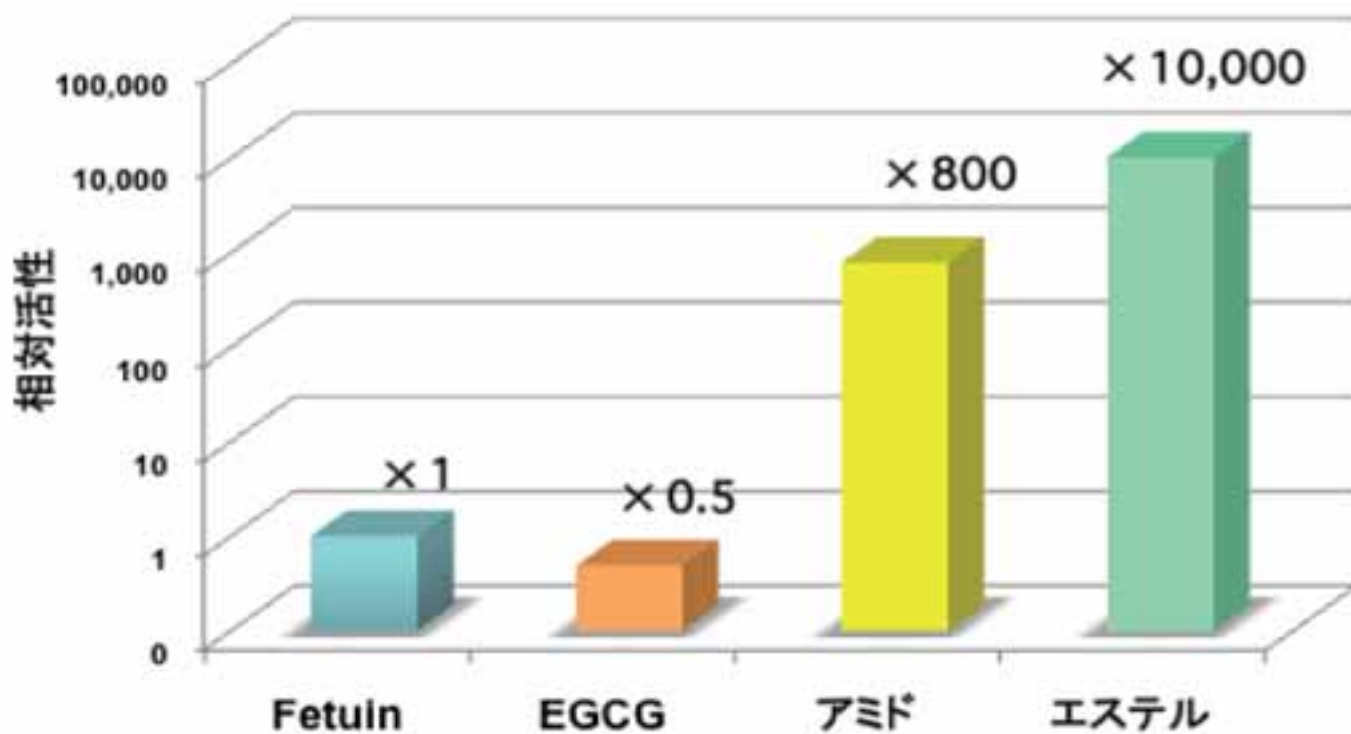
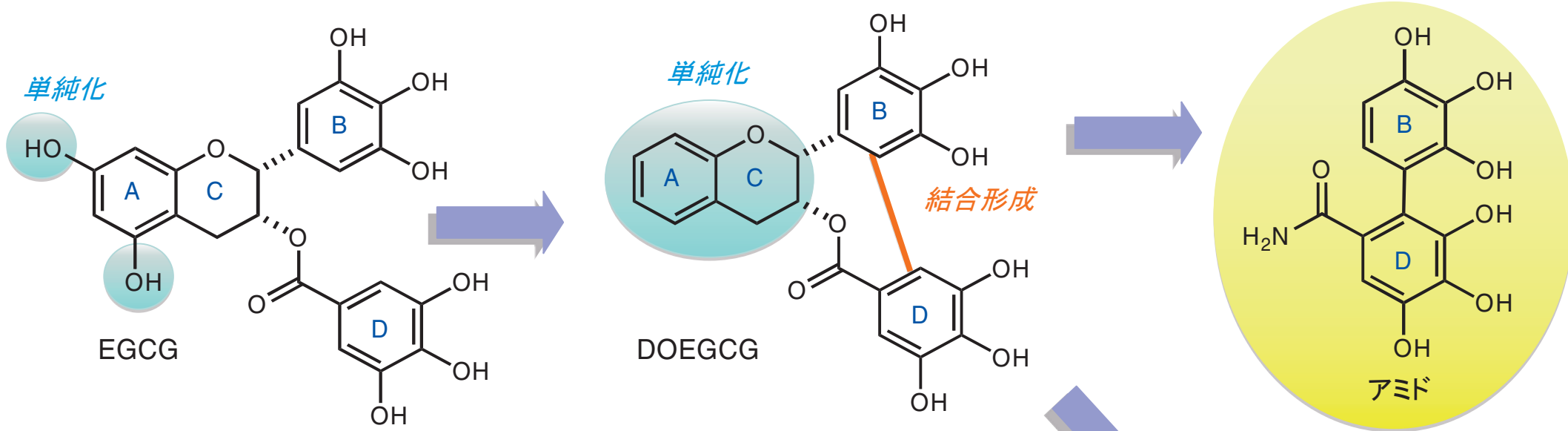
$IC_{50} = 361 \mu M$



$IC_{50} = 1.9 \mu M$

菅 敏幸、鈴木 隆、左 一八、古田 巧:特願2008-219288

茶カテキンから新規抗インフルエンザ活性物質の開発



特願2009-98340 にて出願済

本技術に関する知的財産権

発明の名称： 「効率的フラボン構築に基づくChafurosideの新規製造法」

出願番号： 特願2007-079311（出願人：静岡県公立大学法人）

発明者： 薬学部 教授・菅 敏幸、 助教・古田 巧

発明の名称： 「新規カテキン誘導体、その製造方法および抗インフルエンザウイルス剤」

出願番号： 特願2008-219285（出願人：静岡県公立大学法人）

発明者： 薬学部 教授・菅敏幸、 教授・鈴木隆、 助教・古田 巧

発明の名称： 「フラボン誘導体の製造方法およびシアル酸転移酵素阻害剤」

出願番号： 特願2008-219288（出願人：静岡県公立大学法人）

発明者： 薬学部 教授 菅敏幸、 教授・鈴木隆、 准教授・左 一八、 助教・古田 巧

発明の名称： 「アルキル化カテキンの効率的製造方法」

出願番号： 特願2008-312819（出願人：静岡県公立大学法人）

発明者： 薬学部 教授 菅敏幸、 助教・古田 巧、 助教・脇本 敏幸

発明の名称： 「ヒドロキシビアリルカルボン酸誘導体、その製法と抗インフルエンザウイルス活性」

出願番号： 特願2009-098340（出願人：静岡県公立大学法人）

発明者： 薬学部 教授 菅敏幸、 教授・鈴木隆、 助教・脇本 敏幸

お問い合わせ先

静岡県立大学・産学連携室

- ・ 産学連携室長 村上能久
- ・ 知的財産コーディネーター 園部 尚
- ・ 産学官連携推進コーディネーター 鈴木次郎

TEL: 054-264-5124

FAX: 054-264-5099

E-mail: tenkai1@u-shizuoka-ken.ac.jp