

カテキン類・カフェイン錯体の立体化学構造と 分子間相互作用

堤 広之

Stereochemical structure and intermolecular interaction of complex of catechins and caffeine

Hiroyuki Tsutsumi

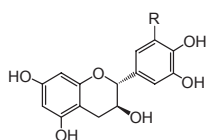
ABSTRACT

Two crystals of complex of (-)-gallocatechin-3-*O*-gallate (GCg) with caffeine and crystals of the complexes of (+)-catechin (CA) and (-)-catechin-3-*O*-gallate (Cg) with caffeine were prepared, and their stereochemical structures and intermolecular interactions were determined by X-ray crystallographic analysis. GCg formed 1:2 and 2:2 complexes with caffeine, and π - π interactions formed between the aromatic rings of GCg and caffeine in both complexes. Also, CA of non-galloylated catechin formed a 1:1 complex with caffeine by intermolecular hydrogen bonds, whereas Cg of galloylated catechin formed a 1:2 complex with caffeine, which was formed by face-to-face and offset π - π interactions and intermolecular hydrogen bonds.

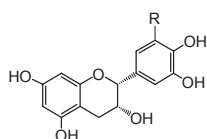
1. 緒 論

茶は紀元前三千年以前に中国で発見されたと言われており、現在でも世界中で広く飲料あるいは嗜好品として親しまれている。このような茶は、ツバキ科 (Camelliaceae) のチャ (*Camellia sinensis*) の葉を基原としており、近年では高血圧、肥満、動脈硬化などの生活習慣病に対して予防効果があることが知られるようになった。¹⁾ そのため多くの研究者によりその成分と生理活性が調べられている。抗酸化作用^{2,3)}、抗癌作用^{4,5)}、抗菌作用^{6,7)}、抗肥満作用^{8,9)} など多くの有用な生理活性を有するカテキン類や中枢神経興奮作用、強心作用、利尿作用などを有するカフェインは、その代表的なものである (Fig. 1)。

非ガレートカテキン類

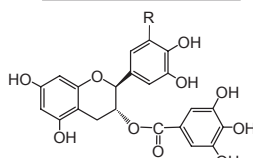


R = H (+)-カテキン (CA)
R = OH (+)-ガロカテキン (GC)

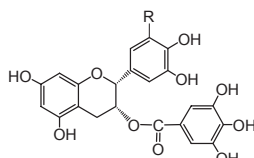


R = H (-)-エピカテキン (EC)
R = OH (-)-エピガロカテキン (EGC)

ガレートカテキン類

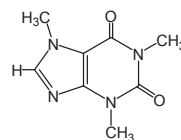


R = H (-)-カテキン-3-O-ガレート (Cg)
R = OH (-)-ガロカテキン-3-O-ガレート (GCg)



R = H (-)-エピカテキン-3-O-ガレート (ECg)
R = OH (-)-エピガロカテキン-3-O-ガレート (EGCg)

アルカロイド



カフェイン

Fig. 1 カテキン類とカフェイン

興味深いことに、これらのカテキン類とカフェインは、茶、特に黒茶の中で錯体を形成して存在していることが知られている。¹⁰⁻¹²⁾ このようなカテキン類・カフェイン錯体は、特異な立体化学構造を有していることが考えられるばかりか固有の生理活性を持つことが期待できるため、これらに注目をし、研究を遂行することにした。

これまでもカテキン類・カフェイン錯体については種々報告されている。1990年にHaslamらは、複数のガロイル基をもつポリフェノール類とカフェインの水溶液中における錯体形成の結合サイトと分子間相互作用を¹H NMRの化学シフト変化、および没食子酸メチル・カフェイン錯体のX線結晶構造解析の結果をもとに検討している。それによるとカフェインは2つのガロイル基からなる疎水孔に挟まれ、さらに、カフェインとガロイル基の間に分子間水素結合を形成するとしている。¹³⁾

さらに、2004年に林らは、3位にガロイル基を持たない非ガレートカテキン類と持つガレートカテキン類のカフェインとの錯体形成について¹H NMRの化学シフト変化および核オーバーハウザー効果 (NOE) をもとに検討していて、非ガレートカテキン類ではA環とB環が結合サイトになり、ガレートカテキン類では、B環とB'環の間にできる空間とA環とB'環の間にできる空間がカフェインとの結合サイトになると報告している。¹⁴⁾

これらの報告は種々のNMRの手法により溶液中におけるカテキン類・カフェイン錯体の立体化学構造と分子間相互作用について調べたものであるが、その詳細な立体化学構造や分子間相互作用を明らかにするまでには至っていない。そこでこれらを明らかにするために、X線結晶構造解析を用いることによりその解明を行うことにした。X線結晶構造解析は、立体化学構造や分子間相互作用の解析については優れた手段といえるが、結晶化ができないものについては解析を行うことが難しい。そこでまず、カテキン類およびカテキン類・カフェ

イン錯体の結晶の調製法を確立し、X線結晶構造解析を行うことによりその立体化学構造や分子間相互作用を明らかにしていくことにした。

2. (-)-ガロカテキン-3-O-ガレート (GCg)・カフェイン錯体の立体化学構造

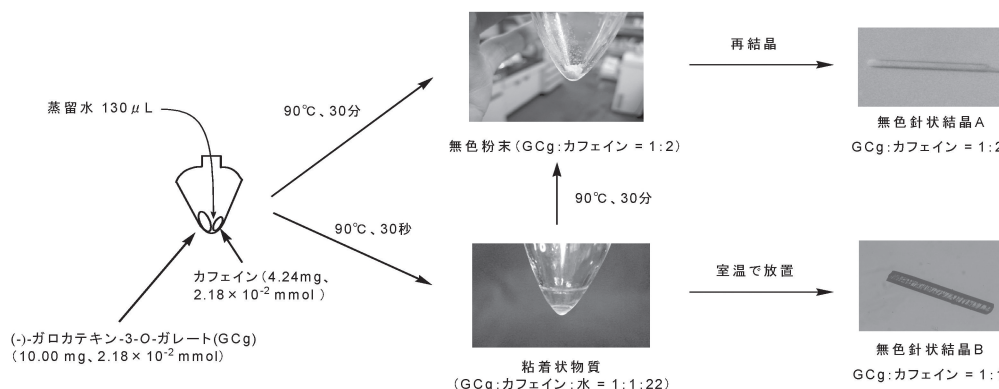
これまではチャの葉に多く含まれ、最も生理活性が強いとされる2,3-シス型ガレートカテキン類の(-)-エピガロカテ-3-O-ガレート (EGCg)の研究が主流であった。しかし、近年の研究により2,3-トランス型ガレートカテキン類である(-)-ガロカテキン-3-O-ガレート (GCg)は、低比重リポタンパク (LDL) コレステロールの抑制効果がEGCgよりも高いことが明らかとなり、¹⁵⁾ また、2,3-シス型カテキン類がエピメリゼーションを起こすことにより、2,3-トランス型カテキン類の含量の高い茶を作ることも可能となっているなど、2,3-トランス型カテキン類が注目を集めつつある。¹⁶⁻¹⁸⁾ そこで、カテキン類としてEGCgの2位のジアステレオマーであるGCgに焦点をあて、カフェインとの錯体形成における立体化学構造や分子間相互作用について検討していくことにした。

2.1. (-)-ガロカテキン-3-O-ガレート (GCg)・カフェイン錯体の調製

GCg・カフェイン錯体は、調製法に違いにより異なる2種類の結晶を得ることができたので、まずこれを紹介する。

GCg (10.00 mg, 2.18×10^{-2} mmol) と等モルのカフェイン (4.24 mg, 2.18×10^{-2} mmol) に蒸留水 (130 μ L) を加えた懸濁液を30分間、90℃で加熱することにより無色粉末を得た。この無色粉末は¹H NMRスペクトルにおける積分値により、GCgとカフェインが1:2の比率で存在していることが確認された。さらに、この無色粉末を蒸留水を用いて再結晶することにより、無色針状結晶A (0.41×0.06×0.04 mm, mp: 160-162℃) を得た (Scheme 2-1)。

同様に、GCg (10.00 mg, 2.18×10^{-2} mmol) と等モルのカフェイン (4.24 mg, 2.18×10^{-2} mmol) に蒸留水 (130 μ L) を加えた懸濁液を30秒間、90℃で加熱をした。その後、室温 (10



Scheme 1 GCg・カフェイン錯体結晶の調製法

～25℃)に戻し、24時間放置することにより下層の粘着状物質と上澄液を得た。この粘着状物質は¹H NMR スペクトルにおける積分値により GCg、カフェイン、水の割合が1:1:22の比率で存在していることが確認された。この粘着状物質を室温(10～25℃)で3ヶ月間放置することにより、無色針状結晶 B (0.25×0.10×0.10 mm, mp: 155-157℃)を得た (Scheme 1)。

また、この粘着状物質を30分間、90℃で加熱すると無色粉末 (GCg:カフェイン=1:2) となり、さらに、それを再結晶することでも無色針状結晶 A を得た。このように、加熱時間のみの相違により、異なる2種類の GCg・カフェイン錯体結晶を単離することができることが判明した。¹⁹⁾

2.2. GCg・カフェイン錯体の立体化学構造の決定

無色針状結晶 A について X 線結晶構造解析を行ったところ、Fig. 2(a) のような ORTEP 図が得られ、1:2 GCg・カフェイン錯体であることが分かった。さらに、One unit cell 中には GCg が4分子、カフェインが8分子、結晶溶媒として水が12分子含まれており、また、ORTEP 図に示してある構造が4つ含まれていた (Fig. 2(b))。

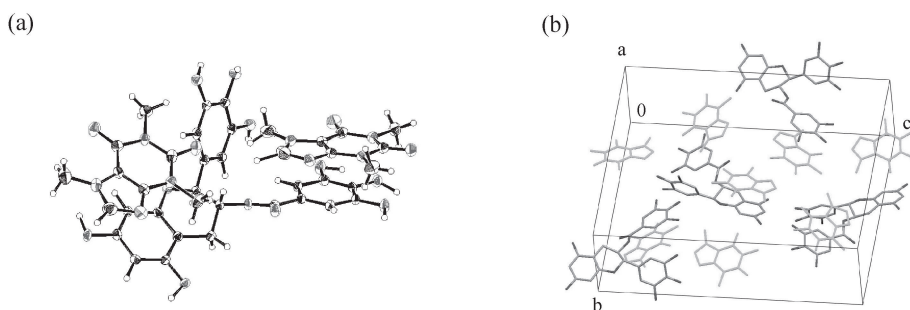


Fig. 2 結晶中における 1:2 GCg・カフェイン錯体 (a) ORTEP 図 (b) One Unit Cell
1:2 GCg・カフェイン錯体の結晶データ；晶系：Orthorhombic、空間群： $P2_12_12_1$ 、格子定数： $a = 7.2718(2)$ Å、 $b = 21.9033(5)$ Å、 $c = 24.6028(6)$ Å、体積 $V = 3918.7(2)$ Å³

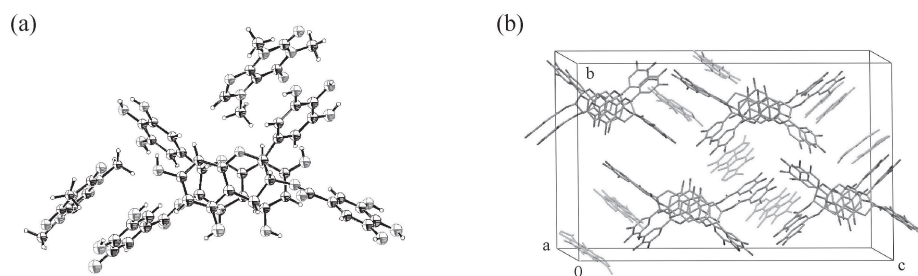


Fig. 3 結晶中における 2:2 GCg・カフェイン錯体 (a) ORTEP 図 (b) One Unit Cell
2:2 GCg・カフェイン錯体の結晶データ；晶系：Monoclinic、空間群： $P2_1$ 、格子定数： $a = 17.8888(3)$ Å、 $b = 23.1862(4)$ Å、 $c = 37.0552(7)$ Å、 $\beta = 104.048(1)^\circ$ 、体積 $V = 14909.8(5)$ Å³

一方、無色針状結晶 B について X 線結晶構造解析を行ったところ、GCg とカフェインが 1:1 の比率で構成された錯体結晶であることが分かった。Fig. 3(a) には、その一部の ORTEP 図を示しているが、実際に得られた ORTEP 図は、これを含めて結晶学上異なる構造が 4 セット含まれていた。また、One unit cell 中には GCg が 16 分子、カフェインが 16 分子、結晶溶媒として水が 96 分子含まれており、ORTEP 図に示してある構造が 8 セット含まれていた (Fig. 3(b))。

2.3. GCg・カフェイン錯体中における GCg の立体配座

結晶中における GCg の立体配座を検討するために、1:2、2:2 GCg・カフェイン錯体の GCg 部位のねじれ角 $\angle \text{H2-C2} - \text{C3-H3}$ と $\angle \text{C1'-C2} - \text{C3-O}$ を調べた。さらに、GCg 単独時の立体配座についても検討し、錯体形成における GCg の立体配座との比較も行った。

まず 1:2、2:2 GCg・カフェイン錯体と比較するために、GCg 単独結晶の調製と X 線結晶構造解析を行った。GCg の結晶化は、GCg のみでは作成することができず、水に対する溶解度が大きく異なるジアステレオマーを等モル混合することにより溶解度の小さい方を単結晶として析出させるという手法を用いることで達成できた。GCg (10 mg, 2.18×10^{-2} mmol) と GCg の 2 位の立体配置のみが異なるジアステレオマーの EGCg (10 mg, 2.18×10^{-2} mmol) を 120 μL の蒸留水に 90°C で溶解させた後、この溶液を室温 (10 ~ 25°C) で 2 ~ 3 日間放置することにより無色ブロック結晶 (0.40×0.21×0.15 mm) を得た。さらに X 線結晶構造解析を行ったところ、Fig. 4(a) のような ORTEP 図が得られた。この One unit cell 中に GCg が 2 つと、結晶溶媒として水分子が 2 つ含まれていた (Fig. 4(b))。²⁰⁾

GCg の立体配座について考察してみると、一般にかさ高い置換基は熱力学的に axial 配座よりも equatorial 配座をとりやすいため、GCg の B 環、B' 環はどちらも equatorial 配座をとることが推測される。実際に溶液中では 2 位の B 環と 3 位の B' 環はともに equatorial 配座とされているが、結晶中における GCg のねじれ角 $\angle \text{H2-C2} - \text{C3-H3}$ と $\angle \text{C1'-C2} - \text{C3-O}$ を調べた

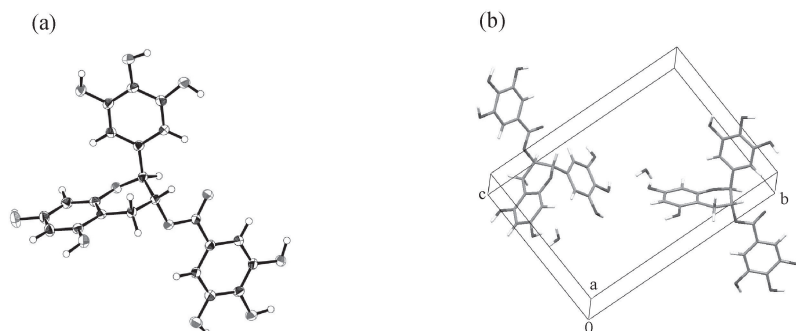


Fig. 4 結晶中における GCg 単独 (a) ORTEP 図 (b) One Unit Cell

GCg 単独の結晶データ；晶系：Monoclinic、空間群： $P2_1$ 、格子定数： $a = 4.8135(1) \text{ \AA}$ 、 $b = 16.8259(4) \text{ \AA}$ 、 $c = 12.4737(3) \text{ \AA}$ 、 $\beta = 97.057(2)^\circ$ 、体積： $V = 1002.60(4) \text{ \AA}^3$

ところ、それぞれ 73° と $159.0(1)^\circ$ であった (Table 1)。すなわち、2位のB環は axial 配座、3位のB'環は pseudoaxial 配座をとっていた。

以上の結果を踏まえて、1:2 GCg・カフェイン錯体と2:2 GCg・カフェイン錯体中のGCg部位の立体配座を調べたところ、どちらにおいても2位のB環と3位のB'環はともに equatorial 配座をとっていた (Table 1)。それに対して、GCg 単独時には、2位のB環が axial 配座、3位のB'環が pseudoaxial 配座をとっていた。この知見を考慮すると、GCg はカフェインと錯体を形成する際に、コンホメーション変化を起したことが示唆された (Fig. 5)。

Table 1 1:2、2:2 GCg・カフェイン錯体のGCg部位およびGCg単独のねじれ角

	$\angle \text{H2-C2} - \text{C3-H3}$	$\angle \text{C1'-C2} - \text{C3-O}$
1:2 GCg・カフェイン錯体	173.2°	$57.4(5)^\circ$
2:2 GCg・カフェイン錯体	$176.9^\circ(\text{average})$	$61.1^\circ(\text{average})$
GCg 単独	73°	$159.0(1)^\circ$

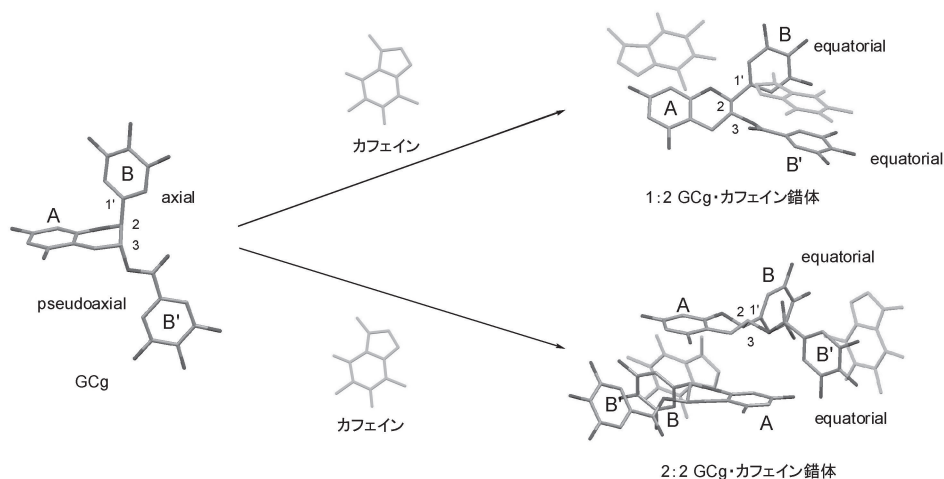


Fig. 5 カフェインとの錯体形成におけるGCgのコンホメーション変化

2.4. GCg・カフェイン錯体の分子間相互作用

1:2 GCg・カフェイン錯体中に働く分子間相互作用としては、GCgのA環、B'環とカフェインの六員環が重なり合った間に face-to-face π - π 相互作用、GCgのA環、B'環とカフェインの六員環が少しずれて重なり合った間に offset π - π 相互作用が形成されていることが判明した。また、B'環とB'環の間に挟まれたカフェインのメチル基 N7-CH_3 とB環 (N7-CH_3 とB環の距離は 3.281 \AA) はそれぞれ向かい合い、その間には $\text{CH-}\pi$ 相互作用が形成されていることも確認されている (Fig. 6)。さらに、1:2 GCg・カフェイン錯体中には9つの分子間水素結合

が確認され、その内 GCg 同士で O-H...O 水素結合が 2 つ、GCg とカフェインの間で O-H...O 水素結合が 1 つ、GCg と水分子の間で O-H...O 水素結合が 4 つ、カフェインと水分子の間で O-H...N 水素結合が 1 つ、水分子間で O-H...O 水素結合が 1 つ存在していた (Fig. 7、Table 2)。

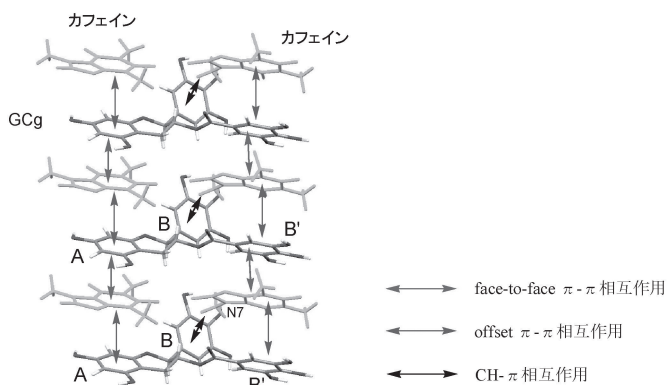


Fig. 6 1 : 2 GCg · カフェイン錯体の分子間相互作用

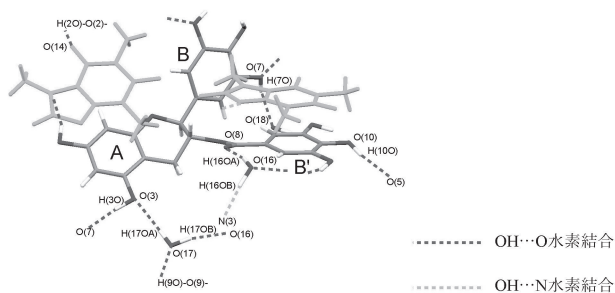


Fig. 7 1 : 2 GCg · カフェイン錯体の分子間水素結合

Table 2 1 : 2 GCg · カフェイン錯体結晶中に働く O-H...O 水素結合と O-H...N 水素結合^{21,22)}

D-H	A	D...A	D-H	H...A	∠ D-H...A
OH(2O) ^a	O(14)	2.73	1.11	1.66	160.8
OH(3O)	O(7)	2.88	1.05	1.71	158.0
OH(7O)	O(18)	2.63	0.77	1.92	152.1
OH(9O)	O(17)	2.68	1.11	1.61	162.1
OH(10O)	O(5)	2.89	1.06	1.87	161.5
OH(16OA)	O(8)	3.01	1.24	1.85	168.9
OH(16OB)	N(3)	2.80	1.19	1.64	164.3
OH(17OA)	O(3)	3.00	0.94	2.03	175.6
OH(17OB)	O(16)	2.71	0.97	1.75	160.7

^aORTEP 図中における番号

一方、2:2 GCg・カフェイン錯体中に働く分子間相互作用としては、GCg の A 環と A 環の間、カフェインと GCg の B 環と B' 環の間にはそれぞれ face-to-face π - π 相互作用が形成されていることが分かった。また GCg の B' 環と B' 環の間に挟まれているカフェインは、そのメチル基 N3-CH₃ と N7-CH₃ が 2 つの GCg の B 環に対して T 字になるような形で向き合っていることから、それぞれの間に CH- π 相互作用が形成されていることが分かった。さらに、分子間水素結合については、GCg 同士の間では、O-H...O 水素結合は OH(480)...O(2) の 1 つだけ、GCg とカフェインの間で O-H...O 水素結合は 6 つ、O-H...N 水素結合は 1 つ確認された (Fig. 8、Table 3)。

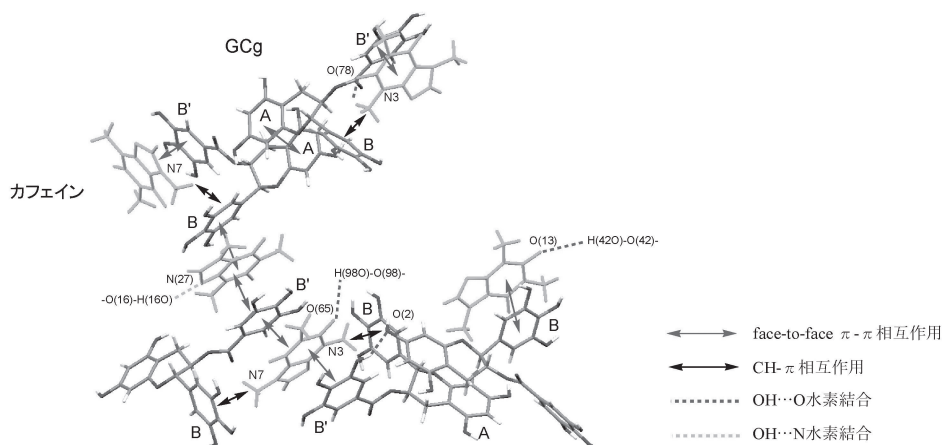


Fig. 8 2 : 2 GCg・カフェイン錯体の分子間相互作用

Table 3 2 : 2 GCg・カフェイン錯体結晶中に働く O-H...O 水素結合と O-H...N 水素結合^{21,22)}

D-H	A	D...A	D-H	H...A	∠ D-H...A
OH(160) ^a	N(27)	2.73	0.84	1.89	174.8
OH(180)	O(78)	2.66	0.84	1.83	170.0
OH(420)	O(13)	2.66	0.84	1.82	177.6
OH(460)	O(39)	2.51	0.84	1.71	160.4
OH(480)	O(2)	2.82	0.84	2.06	150.0
OH(810)	O(52)	2.62	0.84	1.78	177.9
OH(850)	O(26)	2.66	0.84	1.82	173.6
OH(980)	O(65)	2.57	0.84	1.74	168.5

^aORTEP 図中における番号

3. 非ガレートカテキン類とガレートカテキン類のカフェイン錯体の立体化学構造

非ガレートカテキン類とガレートカテキン類によるカフェイン錯体の溶液中における立体化学構造や錯体形成能には違いがあることがわかってきている。^{13,14)} しかし、NMR を用い

て得られた情報であるため、錯体形成時の立体化学構造は十分ではなく、それぞれの分子間に働く相互作用についてはほとんど詳細なことは分かっていない。そこで非ガレートカテキン類、ガレートカテキン類とカフェインが形成する錯体の詳細な立体化学構造と分子間相互作用について X 線結晶構造解析を用いて解析し、比較検討することにした。

3.1. CA・カフェイン錯体と Cg・カフェイン錯体の結晶の調製と立体化学構造の決定

CA と等モルのカフェインを蒸留水に溶かし、その後、凍結乾燥することにより CA・カフェイン錯体の粗結晶を得た。さらに、この粉末 20 mg を 400 μL のメタノールに溶解させ、室温 (10 \sim 25 $^{\circ}\text{C}$) で 1 日放置することにより無色針状結晶 (0.40 \times 0.21 \times 0.15 mm) を得た。得られた無色針状結晶を用いて X 線結晶構造解析を行ったところ、Fig. 9(a) に示すような ORTEP 図が得られ、1 : 1 CA・カフェイン錯体であることが分かった。また、この One unit cell 中には CA が 2 つ、カフェインが 2 つ、結晶溶媒としてメタノール分子が 2 つ含まれていた (Fig. 9(b))。²³⁾

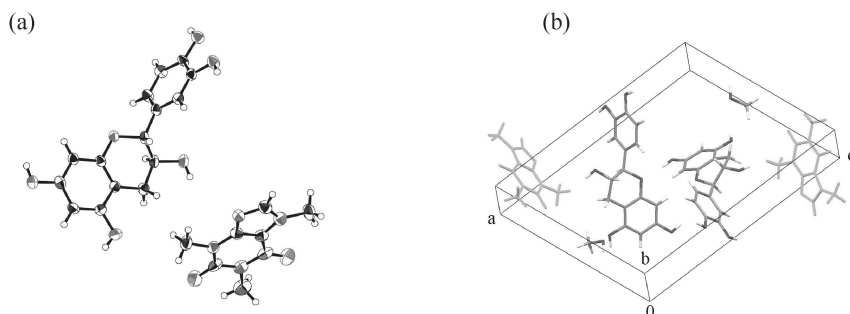


Fig. 9 結晶中における 1 : 1 CA・カフェイン錯体 (a) ORTEP 図 (b) One Unit Cell

1 : 1 CA・カフェイン錯体の結晶データ；晶系：Monoclinic、空間群： $P2_1$ 、格子定数： $a = 13.2086(3)$ Å、 $b = 5.2909(2)$ Å、 $c = 17.7862(4)$ Å、体積 $V = 1180.50(4)$ Å³

一方、Cg・カフェイン錯体結晶の調製は、2 : 2 GCg・カフェイン錯体結晶の調製法を用いることにより達成した。Cg (10.00 mg, 2.26×10^{-2} mmol) と等モルのカフェイン (4.39 mg, 2.26×10^{-2} mmol) を 130 μL の蒸留水に 90 $^{\circ}\text{C}$ で熱を加え、その後、室温 (10 \sim 25 $^{\circ}\text{C}$) に戻して 12 時間放置することにより下層の粘着状物質と上澄液を得た。さらに、放置すると細かい粗結晶が析出し、これを吸引濾過した後、水で再結晶することにより無色板状結晶 (0.16 \times 0.09 \times 0.04 mm) を得た。また、この結晶は非常に小さく、GCg・カフェイン錯体結晶と比べると崩れ易いという特徴があった。得られた無色板状結晶を用いて X 線結晶構造解析を行ったところ、Fig. 10(a) のような ORTEP 図が得られ、1 : 2 Cg・カフェイン錯体であることが分かった。さらに、One unit cell 中には Cg が 1 つ、カフェインが 2 つ、結晶溶媒として水分子が 4 つ含まれており、ORTEP 図に示してある構造が 1 つ含まれていた (Fig. 10(b))。²³⁾

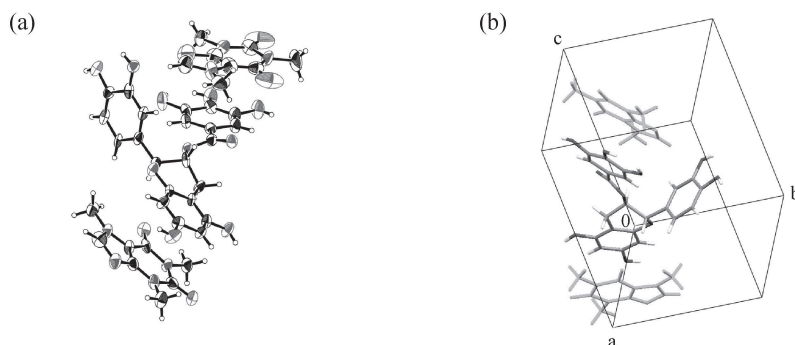


Fig. 10 結晶中における 1 : 2 Cg・カフェイン錯体 (a) ORTEP 図 (b) One Unit Cell

1:2 Cg・カフェイン錯体の結晶データ; 晶系: Triclinic、空間群: $P1$ 、格子定数: $a = 7.2213(15)$ Å、 $b = 9.28255(18)$ Å、 $c = 16.3297(3)$ Å、体積 $V = 1012.05(3)$ Å³

3.2. 1 : 1 CA・カフェイン錯体と 1 : 2 Cg・カフェイン錯体の分子間相互作用

1 : 1 CA・カフェイン錯体結晶中に働く分子間相互作用を調べたところ、Fig. 11 に示すように O-H...O 水素結合が CA 同士、CA とメタノール分子、メタノール分子とカフェインの間でそれぞれ 1 つずつ、また、O-H...N 水素結合が CA とカフェインの間で 1 つ確認された (Table 4)。すなわち、1 : 1 CA・カフェイン錯体は分子間水素結合のネットワークにより形成されていることが分かった。

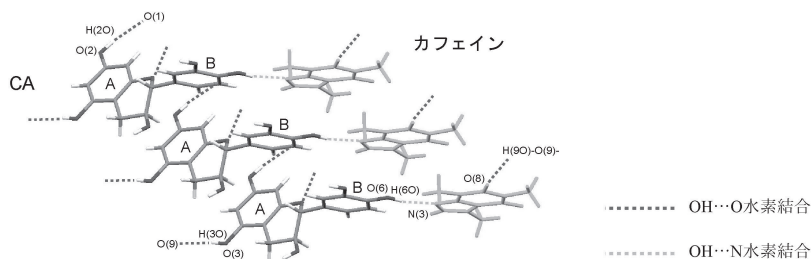


Fig. 11 1 : 1 CA・カフェイン錯体の分子間相互作用

Table 4 1 : 1 CA・カフェイン錯体結晶中に働く O-H...O 水素結合と O-H...N 水素結合^{21,22)}

D-H	A	D...A	D-H	H...A	∠ D-H...A
OH(2O) ^a	O(1)	2.823(6)	0.83	2.00	172.69
OH(3O)	O(9)	2.672(7)	0.84	1.84	167.73
OH(6O)	N(3)	2.770(7)	0.82	1.98	161.96
OH(9O)	O(8)	2.727(6)	0.82	1.93	163.65

^aORTEP 図中における番号

一方、1 : 2 Cg・カフェイン錯体結晶中に働く分子間相互作用を調べたところ、上側の Cg の A 環とカフェインの六員環の間、上側と下側の Cg の B' 環とカフェインの六員環の間にそれぞれ offset π - π 相互作用、下側の Cg の A 環とカフェインの六員環の間には face-to-face π - π 相互作用を形成していることが分かった。さらに、カフェインの N1-CH₃ と B 環 (N1-CH₃ と B 環の距離は 3.102 Å³) の間には CH- π 相互作用が確認された (Fig. 12)。

その他の分子間水素結合として 6 つの O-H...O 水素結合が確認された (Table 5)。その内 Cg とカフェインの間で O-H...O 水素結合が 2 つ、Cg と水分子間で O-H...O 水素結合が 4 つ確認されたが、Cg 同士の間、カフェイン同士の間、カフェインと水分子の間では分子間水素結合は確認できなかった。

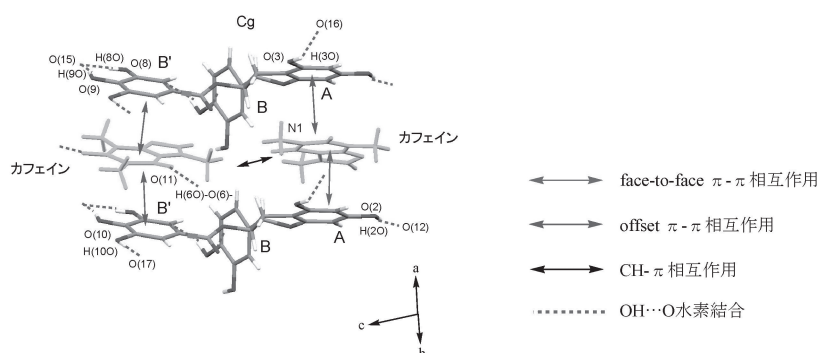


Fig. 12 1 : 2 Cg・カフェイン錯体の分子間相互作用

Table 5 1 : 2 Cg・カフェイン錯体の結晶中に働く O-H...O 水素結合^{21,22)}

D-H	A	D...A	D-H	H...A	∠ D-H...A
OH(20) ^a	O(12)	2.84(6)	0.83	2.02	169.05
OH(30)	O(16)	2.71(2)	0.83	1.96	150.20
OH(60)	O(11)	2.65(2)	0.83	1.88	154.16
OH(80)	O(15)	2.68(1)	0.84	1.91	152.91
OH(90)	O(15)	3.02(2)	0.83	2.20	167.93
OH(100)	O(17)	2.68(2)	0.82	1.85	178.36

^aORTEP 図中における番号

4. まとめ

GCg・カフェイン錯体の結晶は、異なる調製法により 2 つの結晶を得ることができた。これらについて X 線結晶構造解析を行ったところ、それぞれ 1 : 2 と 2 : 2 GCg・カフェイン錯体であることが分かった。得られた結果をもとに、錯体中における GCg 部位と GCg 単独の立体配座を比較したところ、錯体形成時ではそれぞれの GCg の B 環、B' 環はともに equatorial 配座であったが、単独時は B 環が axial 配座、B' 環は pseudoaxial 配座であり、その

立体配座は大きく異なっていることが明らかとなった。すなわち錯体形成において、GCgは立体配座を変化させることが示唆された。また分子間相互作用では、結晶構造は全く異なっていたが、GCgとカフェインの間ではどちらも主に π - π 相互作用が存在し、一方、分子間水素結合は3次元的なネットワーク形成に関与していることが考えられた。

非ガレートカテキン類のCAとガレートカテキン類のCgを用いて、それぞれのカフェイン錯体の比較を行った。X線結晶構造解析の結果より結晶中に働く分子間相互作用を検討したところ、1:1 CA・カフェイン錯体ではCAとカフェインの間には分子間水素結合のみであったが、1:2 Cg・カフェイン錯体結晶中ではCgとカフェインとの間でoffset π - π 相互作用、face-to-face π - π 相互作用が形成され、さらに、CH- π 相互作用、O-H...O水素結合など様々な相互作用の相乗効果により錯体が形成されていた。これらの結果より、カフェインと錯体を形成する上で、ガロイル基を持つCgの方が、持たないCAに比べて π - π 相互作用を形成しやすく、その分子間相互作用の種類と数において大きな違いが見られた。

これまではNMRを用いた溶液中の構造研究が主流であったため、カテキン類・カフェイン錯体中に働く詳細な分子間相互作用は明らかではなかった。しかしこれらの知見は、溶液中では明らかにできない部分をX線結晶構造解析により初めて明らかにしたものであり、まだ詳細が分かっていないガロイル基の有無による錯体形成能や生理活性の相違などの様々な現象を解明するために大きな役割を果たすのではないかと考えられる。

5. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、御指導、御鞭撻を賜りました本学薬学部、石津隆教授に深く感謝いたします。また、御協力いただいた本学薬学部助手、平田千賀子先生、梶谷真也修士、佐藤隆修士、木下吉史学士、向田浩典学士をはじめ福山大学薬学部生体機能解析学研究室の諸氏に心から感謝いたします。

6. 参考文献

- 1) 村松敬一郎, “茶の科学” 朝倉書店, 1991.
- 2) B. Frei, J. V. Higdon, *J.Nutr.* 2003, **133**, 3275S-3284S.
- 3) Q. Guo, B. Zhao, S. Shen, J. Hou, J. Hu, W. Xin, *Biochim. Biophys. Acta* 1999, **1427**, 13-23.
- 4) M. Leone, D. Zhai, S. Sareth, S. Kitada, J. C. Reed, M. Pellecchia, *Cancer Res.* 2003, **63**, 8118-8121.
- 5) M. Isemura, K. Saeki, T. Kimura, S. Hayakawa, T. Minami, M. Sazuka, *Biofactors* 2000, **13**, 81-85.
- 6) S. Shiota, M. Shimizu, T. Mizushima, H. Ito, T. Hatano, T. Yoshida, T. Tsuchiya, *Biol. Pharm. Bull.* 1999, **22**, 1388-1390.
- 7) K. Fukai, T. Ishigami, Y. Hara, *Agric. Biol. Chem.* 1991, **55**, 1895-1897.
- 8) S. M. Lee, C. W. Kim, J. K. Kim, H. J. Shin, J. H. Baik, *Lipids* 2008, **43**, 419-429.

- 9) T. Murase, A. Nagasawa, J. Suzuki, T. Hase, I. Tokimitsu, *Int. J. Obes.* 2002, **26**, 1459-1464.
- 10) R. Martin, T. H. Lilley, C. P. Falshaw, E. Haslam, M. J. Begley, D. Magnolato, *Phytochemistry* 1986, **26**, 273-279.
- 11) S. H. Gaffney, R. Martin, T. H. Lilley, E. Haslam, D. Magnolato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, **2**, 107-109.
- 12) I. Horman, R. Viani, *J. Food Sci.* 1972, **37**, 925-927.
- 13) Y. Cai, S. H. Gaffney, T. H. Lilley, D. Magnolato, R. Martin, C. M. Spencer, E. Haslam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* 1990, 2197-2209.
- 14) N. Hayashi, T. Ujihara, K. Kohata, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004, **68**, 2512-2518.
- 15) S. M. Lee, C. W. Kim, J. K. Kim, H. J. Shin, J. H. Baik, *Lipids* 2008, **43**, 419-429.
- 16) R. Wang, W. Zhou, X. Jiang, *J. Agric. Food Chem.* 2008, **56**, 2694-2701.
- 17) J. Z. Xu, L. K. Leung, Y. Huang, Z.-Y. Chen, *J. Sci. Food Agric.* 2003, **83**, 1617-1621.
- 18) Z. Y. Chen, Q. Y. Zhu, D. Tsang, Y. Huang, *J. Agric. Food Chem.* 2001, **49**, 477-482.
- 19) H. Tsutsumi, T. Sato, T. Ishizu, *Chem. Pharm. Bull.* 2011, **59**, 100-105.
- 20) H. Tsutsumi, T. Sato, T. Ishizu, *Chem. Pharm. Bull.* 2010, **58**, 572-574.
- 21) 平山令明, “化学、薬学のための X 線解析入門” 丸善株式会社, 2006.
- 22) G. H. Stout, L. H. Jensen, “X-Ray Structure Determination: A practical Guide” The Macmillan Company, 1968.
- 23) H. Tsutsumi, Y. Kinoshita, T. Sato, T. Ishizu, *Chem. Pharm. Bull.* 2011, **59**, 1008-1015.