

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：34414

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009年度～2011年度

課題番号：21590032

研究課題名（和文）

リグナン類をモチーフとする抗酸化剤の開発

研究課題名（英文）

Development of antioxidant with lignan skeleton

研究代表者

前崎 直容 (MAEZAKI NAOYOSHI)

大阪大谷大学・薬学部・教授

研究者番号：00229296

研究成果の概要（和文）：リグナン類をリードとする抗酸化剤の開発を目指し、eupomatilone 類と THF リグナン類の不斉合成を検討した。鍵反応となる不斉[2,3]-Wittig 転位反応は、88–91% ee 程度のエナンチオ選択性で進行し、eupomatilones 1, 2, 5 の不斉全合成を達成した。一方、THF-リグナン類は、転位反応後の合成経路を検討した結果、各種立体異性体を合成することができた。

研究成果の概要（英文）：We have investigated a syntheses of eupomatilones and tetrahydrofuran lignans to develop antioxidant with lignan skeleton. As a result, we have achieved a total synthesis of eupomatilones 1, 2, and 5 using asymmetric [2,3]-Wittig rearrangement as a key reaction with high enantioselectivities (88–91% ee). We also succeeded to synthesize stereoisomers of THF-lignan.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：抗酸化剤，リグナン，有機化学，不斉合成，[2,3]-Wittig 転位反応

1. 研究開始当初の背景

生体内にはフリーラジカルに代表される種々の活性酸素種（ROS）が生じ、遺伝子、タンパク質、脂質などの生体成分を酸化変性させ、がん、脳疾患、心臓疾患、腎臓疾患、糖尿病などの生活習慣病の要因になると言われている。生体はスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシターゼ（GPX）、カタラーゼなどの抗酸化酵素系により活性酸素を消去しているが、その防御機能は加齢とともに低下し、これと呼応す

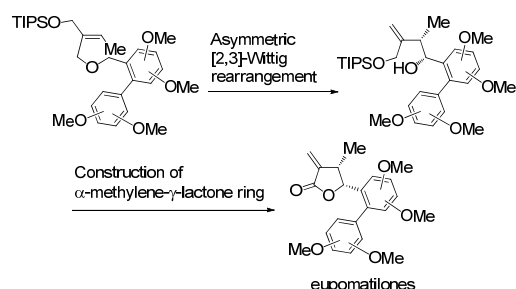
るように生活習慣病のリスクは上昇してゆく。従って、活性酸素を消去する化合物はこれら疾病の治療薬・予防薬となることが期待され、実際に抗酸化剤エダラボン（ラジカット）は脳保護剤として実用化されているが、急性腎不全などの副作用が問題となっている。一方、天然には野菜などの食品中に含まれる抗酸化ビタミンや赤ワインの成分であるレスベラトロールなどの抗酸化物質が存在し、生活習慣病の予防効果を示す低毒性の抗酸化物質として注目される。

2. 研究の目的

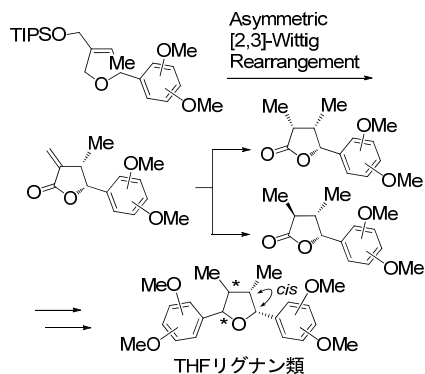
このような背景から、申請者は抗酸化天然物のリグナン類に着目し、独自のリグナン骨格構築法を開発することで、これを基盤技術として抗酸化活性と化学構造の関係を明らかにできるものとの考え、リグナン類を標的化合物とする合成研究を行った。研究期間内には、eupomatilone 類と THF リグナン類に焦点を絞り合成研究を行ったので、以下にその研究成果をまとめる。

3. 研究の方法

Eupomatilone 類の合成では、ピアリアルメチルエーテル体の不斉[2,3]-Wittig 転位反応を経て α -メチレン- γ -ラクトン体へと導くことを計画した。



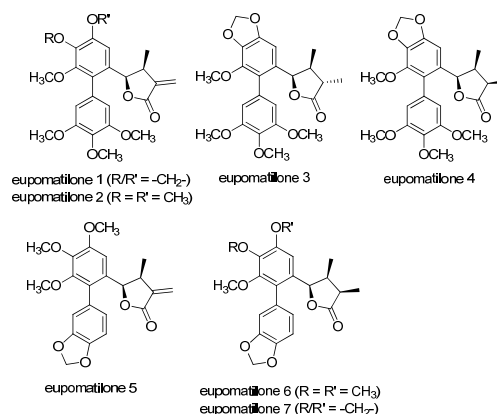
また、THFリグナン類の合成では、不斉[2,3]-Wittig転位反応を経由して α -メチレン- γ -ラクトン体へと導いた後に、C=C二重結合の立体選択的還元と、ラクトン環を足掛かりとするアリール基の立体選択的導入による合成を計画した。



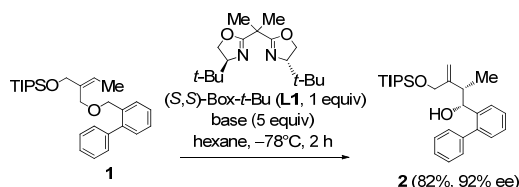
4. 研究成果

(1) Eupomatilone類縁体の合成研究

Eupomatilone 類は、オーストラリア産の灌木 *Eupomatia bennettii* から 1991 年に Carroll と Taylor によって単離されたリグナン類縁体である¹⁾。酸素官能基化されたピアリアル構造に γ -ラクトン環が結合したユニークな構造をもち、eupomatilone 1~7 の類縁体が単離構造決定されている。



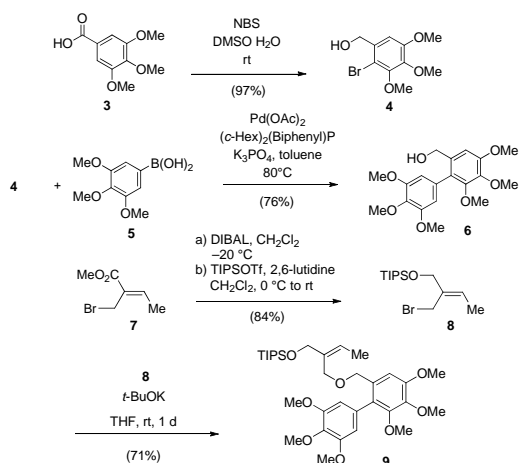
Eupomatilone 類の合成研究に先立って、酸素官能基をもたないビフェニルエーテル(1)を用いて予備検討を行った。その結果、高い収率と選択性(82%, 92% ee)で転位生成物(2)が得られることが明らかとなった。



① (+)-Eupomatilone 2 の不斉全合成²⁾

予備検討において有望な結果が得られたことから、eupomatilone 2 を最初の標的化合物として選び、合成に着手した。

安息香酸誘導体(3)のボラン還元によって得られるブロモ体(4)とボロン酸(5)を Buckwald らの開発した鈴木-宮浦クロスカップリング改良法³⁾によって 76%の収率でカップリング体(6)を得た。



また、エステル体(7)⁴⁾の DIBAL 還元と TIPS 保護により合成したアリルブロモ体(8)を *t*BuOK 存在下 6 と反応させ、[2,3]-Wittig 転位反応の基質となるエーテル体(9)を 71%の収率で得た。

次に、**9**を用いて不斉[2,3]-Wittig転位反応の条件検討を行った。その結果、不斉配位子としては、(*S,S*)-Box-*t*Bu (配位子 **L1**) が最良であることが分かった。望みの *syn* 体が単一ジアステレオマーとして 92%の収率で得られたが、予備検討の結果 (収率 82%, 選択性 92% ee) とは対照的にエナンチオ選択性は 68% ee と低く、課題を残した (Table 1)。

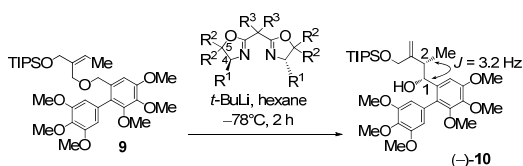


Table 1. 不斉配位子の検討^a

Entry	Bis(oxazoline) Chiral Ligands	R ¹	R ²	R ³	Yield (%) ^b	Ee (%) ^c
1	L1	<i>t</i> -Bu	H	Me	92	68
2	L2	<i>i</i> -Pr	H	Me	72	38
3	L3	<i>t</i> -Bu	Me	Me	0	-
4	L4	<i>i</i> -Pr	Me	Me	38	22
5	L5	<i>t</i> -Bu	H	Et	43	12

^a The reactions were carried out in the presence of chiral ligand (1 equiv) and base (5 equiv) in dry solvent at -78 °C for 2 h under Ar atmosphere unless stated otherwise. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC.

そこで、選択性向上を目指し、用いる塩基や溶媒の検討を行った結果、Table 2 の entry 6 に示す条件が最適であることが分かった。

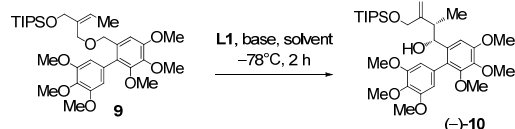
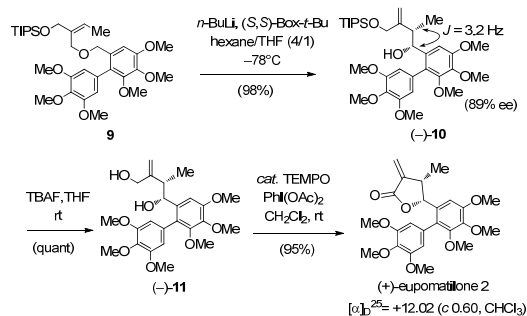


Table 2. 塩基と溶媒の検討^a

Entry	Conditions	Yield (%) ^b	Ee (%) ^c
1	<i>t</i> -BuLi, hexane	92	68
2	<i>s</i> -BuLi, hexane	50	71
3	<i>n</i> -BuLi, hexane	46	77
4 ^d	<i>n</i> -BuLi, hexane	77	77
5	<i>n</i> -BuLi, hexane/toluene (4/1)	92	80
6	<i>n</i> -BuLi, hexane/ether (4/1)	98	89
7	<i>n</i> -BuLi, hexane/THF (4/1)	7	5
8	<i>n</i> -BuLi, hexane/ether (1/1)	83	89
9	<i>n</i> -BuLi, ether	26	87

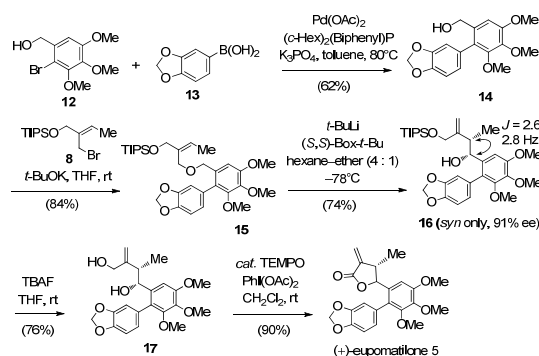
^a The reactions were carried out in the presence of chiral ligand (1 equiv) and base (5 equiv) in dry solvent at -78 °C for 2 h under Ar atmosphere unless stated otherwise. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC. ^d The reaction was continued for 4 h.

この条件を用いて、eupomatilone 2 の不斉合成を進めた。転位体(**10**)の TIPS を脱保護し、第一級水酸基を TEMPO で選択的に酸化して eupomatilone 2 の不斉合成に成功した。



② (+)-Eupomatilone 5 の不斉全合成

ブロモ体(**12**)とボロン酸(**13**)より、カップリング体(**14**)を 62%の収率で得た。これを **8** でアリル化し、エーテル体(**15**)を 84%の収率で得た。次に、(*S,S*)-Box-*t*Bu (**L1**) を用いる不斉 [2,3]-Wittig 転位反応の検討を行った。ヘキサン-エーテル (4:1) 混合溶液中 -78°C で *n*-BuLi と (*S,S*)-Box-*t*Bu を反応させたところ、反応は円滑に進行し、転位成績体(**16**)が収率 74%、光学純度 91% ee で得られた。

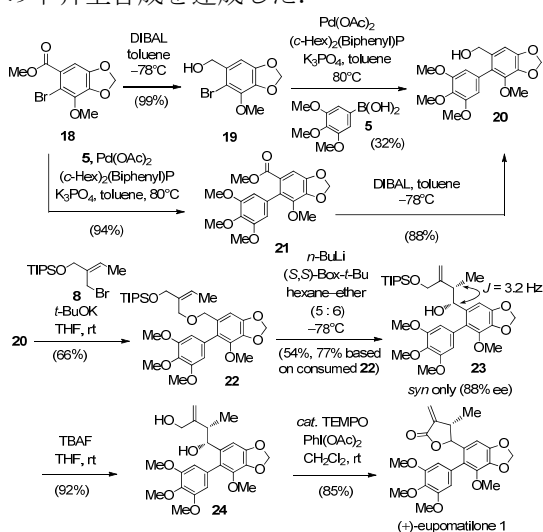


最後に、eupomatilone 2 と同様にして、(+)-eupomatilone 5 を得ることができた。得られた (+)-eupomatilone 5 はアトロプ異性体の 1:1 混合物であった。

③ (+)-Eupomatilone 1 の不斉全合成

文献法⁵⁾によって合成した **18** を DIBAL 還元してブロモ体(**19**)とした後に、ボロン酸(**5**)との鈴木カップリングを試みたが低収率 (32%) であった。そこで、**18** と **5** を直接クロスカップリングさせたところカップリング体(**21**)が収率よく (94%) 得られ、これを DIBAL 還元することにより、ビアリアル体(**20**)の収率で導くことができた。これを *t*BuOK 存在下、アリル化し、エーテル体(**22**)を合成した。その不斉[2,3]-Wittig 転位反応は、これまでの基質と比べて反応が非常に遅かったが、*n*-BuLi を 10 当量用いて 8 時間反応させることで転位体(**23**)の収率を 54% (原料回収考慮 77%) まで改善でき、そのエ

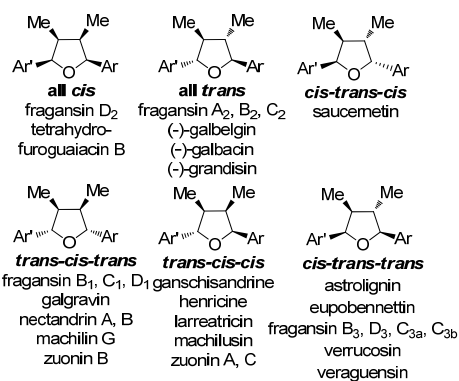
ナンチオ選択性は 87% ee であった。得られた転位体(23)を用いて、(+)-eupomatilone 1 の不斉全合成を達成した。



(2) THF リグナン類縁体の合成研究

THF リグナン (7,7'-epoxylignan) 類はクレオソートブッシュ (*Larrea tridentata*) より単離されたリグナン類で、テトラヒドロフラン環の全ての炭素原子上に不斉炭素原子をもち、種々の立体配置の類縁体が単離されている⁶⁾。THF リグナンには抗酸化作用⁷⁾の他、神経保護作用⁸⁾、抗トリパノソーマ活性⁹⁾、血小板活性化因子 (PAF) アンタゴニスト活性¹⁰⁾ などがあることが報告されている。

THF リグナンの各種立体異性体



① 不斉 [2,3]-Wittig 転位反応を経由する α -メチレン γ -ラクトン中間体の合成

鍵反応となるベンジルエーテル体(25)の [2,3]-Wittig 転位反応を検討した (Table 3). 25 に THF 中アルキルリチウムを作用させると、*s*-BuLi, *t*-BuLi では [2,3]-Wittig 転位反応が円滑に進行し、アルコール体(26)が単一ジアステレオマーとして 72~82% の収率で得られた。しかし、*n*-BuLi を用いた場合にはベンジル位の脱プロトン化が円滑に進

行せず、収率は 10% となった。

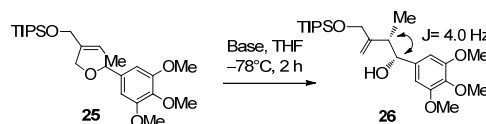


Table 3. 基質(25)の[2,3]-Wittig転位反応の検討

Entry	Base (equiv)	Yield (%)
1	<i>t</i> -BuLi (10)	79
2	<i>t</i> -BuLi (6)	82
3	<i>s</i> -BuLi (6)	72
4	<i>n</i> -BuLi (6)	10

続いて、ヘキサン中、(*S,S*)-Box-*t*-Bu を用いる不斉 [2,3]-Wittig 転位反応を検討した (Table 4). (*S,S*)-Box-*t*-Bu 5 当量存在下、*t*-BuLi を 10 当量作用させると、収率 76% で (1*R*,2*S*) のアルコール体(26)が 85% ee で得られた。

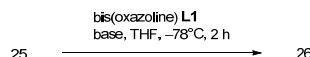
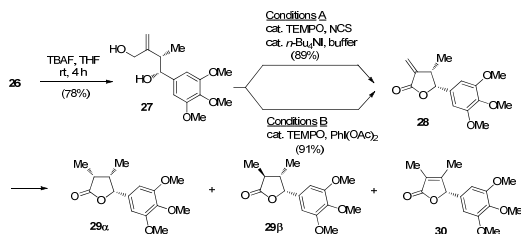


Table 4. 基質(25)の不斉[2,3]-Wittig転位反応の検討

Entry	Conditions	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	<i>t</i> -BuLi (10), (<i>S,S</i>)-Box- <i>t</i> -Bu (5), hexane	76	85
2	<i>t</i> -BuLi (10), (<i>S,S</i>)-Box- <i>t</i> -Bu (1), hexane	62	66
3	<i>n</i> -BuLi (5), (<i>S,S</i>)-Box- <i>t</i> -Bu (1), hexane / ether = 4 / 1	41	89
4	<i>n</i> -BuLi (10), (<i>S,S</i>)-Box- <i>t</i> -Bu (1), hexane / ether = 4 / 1	52	84

^a Isolated Yield. ^b Determined by chiral HPLC.

26 のラセミ体を用いて、鍵中間体である α -メチレン γ -ラクトンへ体への誘導を検討した。TIPS を脱保護した後に TEMPO 酸化し、 α -メチレン γ -ラクトンへ体(28)へと導いた。



次に、28 のエキソメチレン部の還元を検討した。その検討結果を Table 5 に示した。TEMPO 酸化 (Conditions A) により合成した原料を用いて Wilkinson 還元を行った場合にはシスジメチル体(29 α)が 89% の収率で高立体選択的に得られた。

Table 5. γ -ラクトン体(28)のexo-olefinの還元

Entry	Conditions	Yield 29 (α/β)	30
1	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (0.24 eq), H ₂ , toluene, rt	89% (α)	
		65% (α)	19%
2	PtO ₂ (3% w/w), H ₂ , AcOEt	48% (α)	15%
3	NaBH ₄ (1 eq), MeOH, rt	61% (α)	
4	L-Selectride [®] (1.2 eq), THF, -78 °C	30% (30:1)	
5	<i>p</i> -toluenesulfonylhydrazide (10 eq), sodiumacetate (11 eq), water-dimethoxyethane, reflux, 6.5 hr	quant. (1.8:1)	

② Friedel-Crafts 型アリール化反応を経由する合成検討

29 α を、DIBAL還元した後、31と32に導いた。次に、Friedel-Craftsアリール化を試みた (Tables 6 and 7)。その結果、条件によっては目的のTHFリグナンが低収率ながら得られたが、副生成物が多く、別経路を検討することにした。

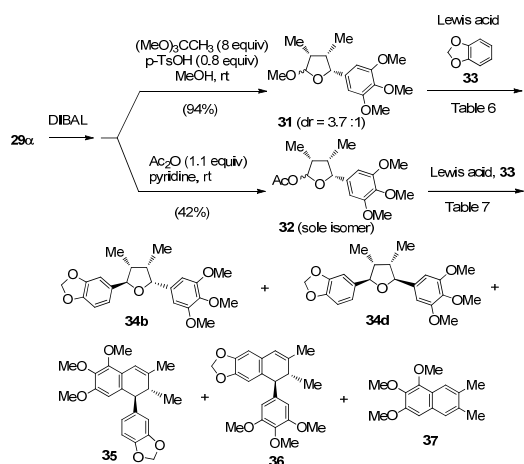


Table 6. アセタール(31)のFriedel-Craftsアリール化の検討

Entry	Conditions	Yield (%)				
		34b	34d	35	36	37
1	SnCl ₄ (1 eq), 23 (7 eq) CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 45 min		39		12	
2	SnCl ₄ (1 eq), 23 (7 eq) CH ₂ Cl ₂ , -78 to -40 °C, 1 h		22		32	
3	BF ₃ · OEt ₂ (0.9 eq), 23 (7 eq) CH ₂ Cl ₂ , -78 to 0 °C, 2 hr		25	20	35	

Table 7. アセテート(32)のFriedel-Craftsアリール化の検討

Entry	Conditions	Yield (%)		
		35	36	37
1	SnCl ₄ (1.1 eq), 33 (2.1 eq) CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 1 hr	41		
2	SnCl ₄ (1.1 eq), 33 (2.1 eq) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 3 hr	84		
3	BF ₃ · OEt ₂ (6 eq), 33 (5 eq) CH ₂ Cl ₂ , -78 to -20 °C, 2 hr	10	9	23

③ ヘミアセタールの立体選択的還元を経由する合成検討

γ -ラクトン体(29 α)より得られたヘミアセタール体(38)の立体選択的還元を検討した (Table 8)。還元条件を変えることで、38からTHFリグナン(34)の全ジアステレオマーのうち34fを除く5種を得た。異性体は非選択的に生成するのではなく、2~3種に限定されていた。各異性体を単離することはできなかったが、その生成比にはある程度の選択性が認められた。

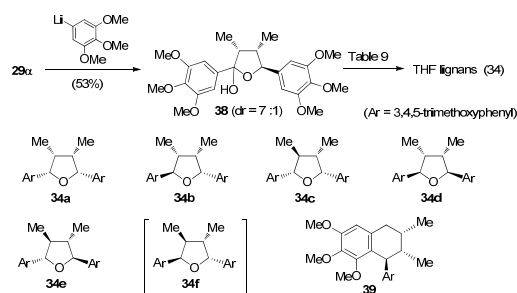


Table 8. ヘミアセタール体(38)の還元

Entry	Conditions	Yield (%)	34a:34b:34c:34d:34e
1	BF ₃ · Et ₂ O (3 eq), NaBH ₃ CN (2 eq) CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ CN, -78 °C, 1.5 h	87	3 : 1 : 0 : 0 : 0
2	BF ₃ · Et ₂ O (4 eq), Et ₃ SiH (4 eq) CH ₂ Cl ₂ , -78 °C to -20 °C, 5 h	42	0 : 1 : 0 : 2.5 : 0 *
3	Pd(OH) ₂ /C (0.20 g/mmol), H ₂ AcOEt, rt, 40 min	60	3.7 : 0 : 1 : 0 : 0
4	NaBH ₃ CN 95% (3 eq), Toluene, AcOH (5%), rt, 4.5 h	64	3.9 : 1 : 0 : 0 : 0
5	Formic acid 98% (20 eq), Toluene, rt, 4 h then NaBH ₃ CN 95% (4 eq), rt, 2.5 h	63	0 : 1 : 1 : 0 : 4

* 24% of neolignan 39 was produced (single isomer)

以上のように、今後の研究展開の基礎となる有益な知見を得ることができた。

参考文献

- 1) A. R. Carroll and W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.*, **1991**, *44*, 1705–1714.
- 2) Y. Hirokawa, M. Kitamura, C. Kato, Y. Kurata, and N. Maezaki, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 581–583.
- 3) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9550–9561.
- 4) (a) M. M. Sá, M. D. Ramos, and L. Fernandes, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11652–11656; (b) L. Fernandes, A. J. Bortoluzzi, and M. M. Sá, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9983–9989.
- 5) S. Takaoka, N. Takaoka, Y. Minoshima, J.-M. Huang, M. Kubo, K. Harada, H. Hioki, and Y. Fukuyama, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8354–8361.
- 6) For review of lignans, see: R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.*, **1999**, *16*, 75–96; R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, *14*, 43–74 and references cited therein.
- 7) H. Abou-Gazar, E. Bedir, S. Takamatsu, D. Ferreira, and I. A. Khan, *Phytochemistry*, **2004**, *65*, 2499–2505.
- 8) H. Zhai, T. Inoue, M. Moriyama, T. Esumi, Y. Mitsumoto, and Y. Fukuyama, *Biol. Pharm. Bull.*, **2005**, *28*, 289–293; H. Zhai, M. Nakatsukasa, Y. Mitsumoto, and Y. Fukuyama, *Planta Med.*, **2004**, *70*, 598–602.
- 9) A. A. S. Filho, S. Albuquerque, M. L. A. Silva, M. N. Eberlin, D. M. Tomazela, and J. K. Bastos, *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 42–45; F. Abe, S. Nagafuji, T. Yamauchi, H. Okabe, J. Maki, H. Higo, H. Akahane, A. Aguilar, M. Jimenez-Estrada, and R. Reyes-Chilpa, *Biol. Pharm. Bull.*, **2002**, *25*, 1188–1191.
- 10) T. Biftu, N. F. Gamble, T. Doebber, S. B. Hwang, T. Y. Shen, J. Snyder, J. P. Springer, and R. Stevenson, *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1917–1921.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① M. Kitamura, Y. Hirokawa, Y. Yoshioka, and N. Maezaki*, Bis(oxazoline)-ligand-mediated asymmetric [2,3]-Wittig rearrangement of benzyl ethers: Reaction mechanism based on the hydrogen/deuterium exchange effect, *Tetrahedron*, 査読有, 2012, 68 (22), 4280–4285. DOI: [10.1016/j.tet.2012.03.059](https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.03.059)
- ② Y. Hirokawa, M. Kitamura, C. Kato, Y. Kurata, and N. Maezaki*, Total Synthesis of (+)-Eupomatilone 2 via Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement of Highly Oxygenated Biphenylmethyl Ethers, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 2011, 52 (5), 581–583. DOI: [10.1016/j.tetlet.2010.11.126](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.11.126)
- ③ M. Kitamura, Y. Hirokawa, and N. Maezaki*, Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement of Oxygenated Allyl Benzyl Ethers in the Presence of a Chiral di-*t*Bu-bis(oxazoline) Ligand: A Novel Synthetic Approach to THF Lignans, *Chem. Eur. J.*, 査読有, 2009, 15 (38), 9911–9917. DOI: [10.1002/chem.200901212](https://doi.org/10.1002/chem.200901212)

[学会発表] (計 12 件)

[口頭発表]

- ① ○水林 誠, 北村麻理愛, 広川美視, 加藤千晴, 倉田祐希, 前崎直容, 不斉 [2,3]-Wittig 転位反応を鍵反応とした eupomatilone 類の不斉合成研究, 日本薬学会第132年会 平成24年3月29日(北海道).
- ② ○北村麻理愛, 加藤千晴, 倉田祐樹, 広川美視, 前崎直容, Eupomatilone 2 の不斉合成研究, 第60回日本薬学会近畿支部大会 平成22年10月30日(大阪).
- ③ ○北村麻理愛, 広川美視, 前崎直容, 不斉 [2,3]-Wittig 転位反応を鍵反応としたリグナン類の系統的合成研究, 第59回日本薬学会近畿支部大会 平成21年10月24日(大阪).
- ④ ○前崎直容, 北村麻理愛, 広川美視, ベンジルエーテル類の不斉[2,3]-Wittig 転位反応—反応機構の考察—, 第39回複素環化学討論会 平成21年10月15日(千葉).

[ポスター発表]

- ① ○M. Kitamura, Y. Hirokawa, C. Kato, Y. Kurata, M. Mizubayashi, and N. Maezaki, A

Synthesis of Eupomatilones Using Enantioselective [2,3]-Wittig Rearrangement, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium Frontier of Medicinal Science, AIMECS11(2011) 平成23年11月30日(東京).

- ② ○北村麻理愛, 吉岡勇輝, 広川美視, 前崎直容, 光学活性ビスオキサゾリン配位子を用いたベンジルエーテル類の不斉[2,3]-Wittig 転位反応の反応機構の考察, 第37回反応と合成の進歩シンポジウム 平成23年11月8日(徳島).
- ③ ○北村麻理愛, 広川美視, 前崎直容, Eupomatilone 類縁体の合成研究, 第41回複素環化学討論会 平成23年10月20日(熊本).
- ④ ○守行美穂, 北村麻理愛, 広川美視, 前崎直容, 2,5-ジアリール THF リグナンの各種立体異性体の合成研究, 日本薬学会第131年会 平成23年3月31日(静岡).
- ⑤ ○加藤千晴, 倉田祐希, 広川美視, 北村麻理愛, 前崎直容, Eupomatilone 2 及びその類縁体の不斉合成, 日本薬学会第131年会 平成23年3月31日(静岡).
- ⑥ ○前崎直容, 加藤千晴, 倉田祐樹, 北村麻理愛, 広川美視, Eupomatilone 2 の合成, 第40回複素環化学討論会 平成22年10月14日(仙台).
- ⑦ ○広川美視, 北村麻理愛, 前崎直容, 不斉 [2,3]-Wittig 転位反応を鍵反応とした THF-リグナン類の合成法の研究, 日本薬学会第130年会 平成22年3月28日(岡山).
- ⑧ ○北村麻理愛, 広川美視, 前崎直容, Application Of Enantioselective [2,3]-Wittig Rearrangement To Construction Of Lignan Skeleton, 第22回国際複素環化学会議 (ICHC22) 平成21年8月5日(セント・ジョーンズ, カナダ).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前崎直容 (MAEZAKI NAOYOSHI)
大阪大谷大学・薬学部・教授
研究者番号: 00229296

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

広川美視 (HIROKAWA YOSHIMI)
大阪大谷大学・薬学部・准教授
研究者番号: 40454582

北村麻理愛 (KITAMURA MARIA)
大阪大谷大学・薬学部・助教
研究者番号: 00434811