

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 21 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860013

研究課題名(和文) 芳香環上の電子密度を操るヘテロ環構築法の開発とフロフランリグナン類全合成への応用

研究課題名(英文) Synthetic study on furofuran lignans by means of control of electronic properties of phenol

研究代表者

稲井 誠 (Inai, Makoto)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：20621626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：フロフランリグナン類は、強力な抗酸化作用が知られており、健康食品分野などで研究が進められている。さらに、これらの化合物には抗高血圧作用や、高脂血症の予防作用など生活習慣病に対して改善効果が期待されており医薬品開発の分野でも注目されている。

本研究では、芳香環上の電子密度を巧みに操る合成方法論と生合成模倣型フロフラン骨格構築法を開発し、左右の芳香環が異なる非対称なexo-exo型フロフラン天然物(ヘジオトール A, セサミノール等)の効率的全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Furofuran lignans isolated from various vascular plants have been reported to exhibit antitumor, antioxidant, antiviral, and antihypertensive activities, as well as inhibition of low-density lipoprotein oxidation. These furofuran lignans and their derivatives are expected to be useful as lead compounds for drug development.

In this research, plant products (+)-hedyotol A, (+)-sesamin, (+)-sesaminol, (+)-methylpiperitol, (+)-aschantin, and (+)-5'-hydroxymethylpiperitol were synthesized in a highly stereocontrolled manner through proline-catalyzed cross-aldol reaction, followed by biomimetic construction of the furofuran lignan skeleton through a quinomethide intermediate.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：セサミン セサミノール ヘジオトール A 不斉アルドール反応 フロフランリグナン 有機触媒

## 1. 研究開始当初の背景

セサミン (1) を代表とするフロフランリグナン類 (1-5) は、その抗酸化作用が注目されており、健康食品分野などで研究が進められている。一方、フロフラン天然物には、分子内に多官能基化された芳香環を持つハイブリッド型フロフランリグナン類も知られており、興味深い生物活性を示す。例えば、ジヒドロベンゾフラン骨格を含むヘジオトール A (7) は抗酸化作用、ベンゾジオキサン骨格を含むプリンセピン (6) は、LDL コレステロールの酸化抑制作用や肝臓の保護作用が報告されており、生活習慣病治療への利用が期待されている。また、これらの化合物は分子内に異なる 2 つの作用部位を有することから、1 つのタンパク質の 2 箇所の結合部位との相互作用や、2 つのタンパク質と架橋を形成することができ、これまでに知られていない顕著な生物活性及び作用機序が期待されている。しかし複雑なフロフランリグナン類は、各天然資源の微量成分であるため化合物供給が困難であり、詳細な生物活性評価はなされていない。現在、これら化合物群の網羅的合成法の確立と合成的供給が強く望まれている。

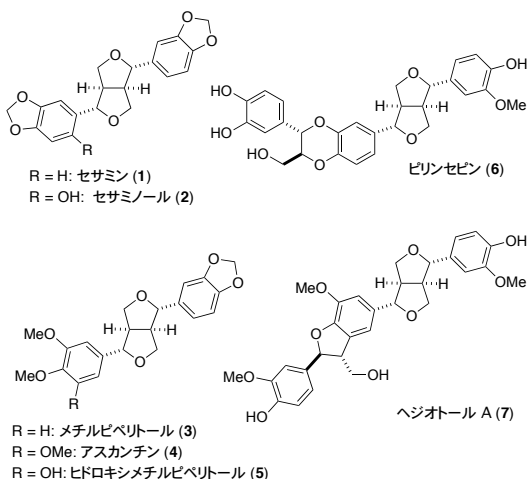


Figure 1

## 2. 研究の目的

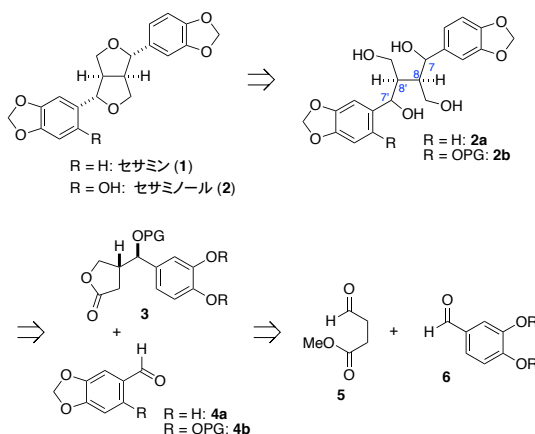
本研究では、生合成を模倣したフロフラン骨格構築法を開発し、フロフランリグナン類の効率的な合成法を開発することを目的としている。生合成を模倣したフロフランリグナン骨格の構築は、1 のような比較的単純なフロフラン骨格構築では円滑に進行するが、高度に官能基化された構造を有する基質での知見はない。本構築法を確立することで、複雑な官能基を有するフロフランリグナン類を効率的に合成でき、2-7 及びそれら誘導体を生物活性評価へ迅速に提供できる。

本研究にて確立した合成経路には柔軟性があり、2-7 の効率的合成にとどまらず、多様な誘導体合成を可能にする。本経路にて構築した化合物ライブラリーは、多種多様なフロ

フランリグナン誘導体を生物活性評価に迅速に提供でき、活性評価をフィードバックしたさらなる誘導化も容易にする。これらの結果は、高脂血症などの生活習慣病治療薬の開発や、健康長寿を指向したサプリメントの開発につながり、高齢化社会での健康長寿の実現へ貢献できる。さらに本研究の成果は、様々な含酸素ヘテロ環化合物の合成にも応用できるため、フロフランリグナン類の合成のみならず、種々の天然物の合成に応用可能な有用な方法論となる。

## 3. 研究の方法

研究計画の基本となる逆合成解析をセサミン (1) 及びセサミノール (2) を例に Scheme 1 示す。フロフランリグナン類の合成では橋頭位を含む連続する 4 つの不斉中心をいかに構築するかが重要となる。フロフラン骨格は、トリオール 2 から生成するキノンメチド中間体を経由した生合成を模倣型の環化反応により変換可能であると考えた。前駆体となる 2 は、3 の  $\beta$  位の置換基の立体障害を利用してトランス選択的に新たな置換基を導入し、ラクトン部分を還元することによって合成可能と考えた。鍵中間体となるラクトン 3 はキラル有機触媒によるアルデヒド 5 および 6 のクロスアルドール反応と続く酸化により立体選択的に合成できると考えた。また、本合成経路では二つの芳香環を段階的に導入するため、4 を下部芳香環に対応するアルデヒドに変更することで、多種多様なフロフランリグナン類の合成が可能である。

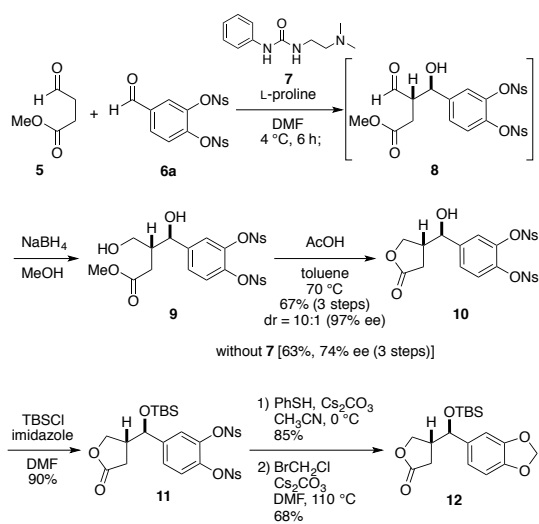


Scheme 1

## 4. 研究成果

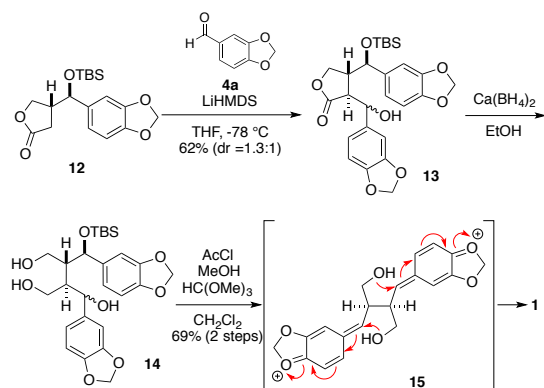
まず、scheme 1 の逆合成解析に従い、ラクトン 12 を合成した。プロリン触媒存在下に脂肪族アルデヒド 5 と芳香族アルデヒド 6a を用いてクロスアルドール反応を行った後、直ちに還元することで、アルコール 9 とした。この際、芳香族アルデヒドのフェノール性水酸基を強力な電子吸引性の置換基であるニトロベンゼンスルホニル基 (以下、ノシル基と略記) にて保護することで反応が円滑に進行することを初めて見出した。さらに、ウレア

7 を添加することで、反応時間の短縮とそれに伴う生成物の光学純度の低下抑制効果が見られた。このようなウレア型の添加剤にプロリンクロスアルドール反応の加速効果があることは、これまで知られていなかったため本研究にて得られた重要な知見であると考えている。得られた **9** を酸性条件にて処理し、ラクトン **10** を合成した。さらに、2級水酸基を TBS 基にて保護した後、二つのノシル基を除去し、メチレンジオキシ基へと変換することで **12** を合成した (Scheme 2)。



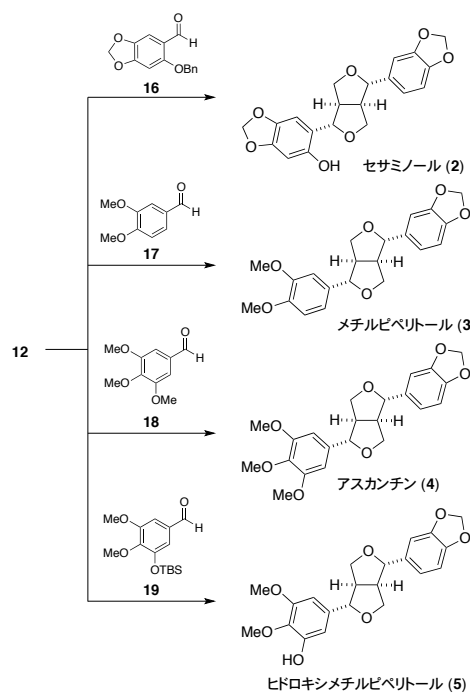
Scheme 2

続いて、得られた **12** に対し、強塩基存在下に 2 回目のアルドール反応を行い **13** とした後、 $\text{Ca}(\text{BH}_3)_2$  により還元し環化前駆体 **14** を合成した。この際、アルドール反応より生成する 2 級アルコール部に由来する 1:1 のジアステレオマー混合物となるが、後のキノンメチド生成の際に消失するので混合物のまま合成を進めた。得られた **14** を酸性条件に付すことで、**15** のようなキノンメチド中間体を経由して熱力学的に最も安定な *exo-exo* 型フロフラン骨格を有するセサミン **1** の全合成を達成した (Scheme 3)。



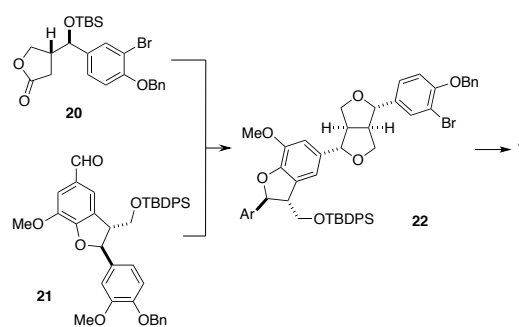
Scheme 3

セサミン (**1**) の全合成を達成したので、続いて対応する芳香族アルデヒド **16-19** を用いて同様の変換を行いセサミノール (**2**)、メチルピペリトール (**3**)、アスカンチン (**4**)、ヒドロキシメチルピペリトール (**5**) の全合成をそれぞれ達成した。なお、**2** と **5** の合成では、*exo-exo* 型フロフラン骨格を構築後、適切な条件にてフェノール性水酸基の脱保護を行いその合成を達成している。なお、**2**、**4**、**5** は、本研究での成果が世界初の全合成となる (Scheme 4)。



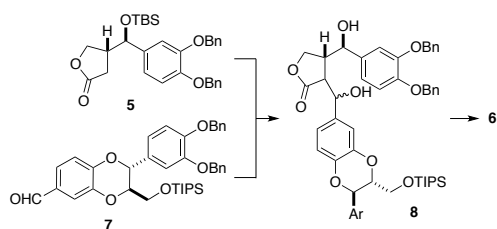
Scheme 4

次にハイブリッド型フロフランリグナン類の合成に着手した。ヘジオトール A (**7**) は、アカネ科植物より単離されたジヒドロベンゾフラン骨格を有するフロフランリグナンである。これまでと同様の手法にて合成したラクトン **20** と別途調整したアルデヒド **21** をアルドール縮合後、**22** を経由して **7** の初の全合成を達成した (Scheme 5)。



Scheme 5

本研究課題にて確立した合成法は、7 のような複雑なフロフランリグナン類の合成にも十分応用可能であることを示すことができたため、より酸化されやすいベンゾジオキサン骨格とのハイブリッド型フロフランリグナンであるプリンセピン (6) の合成も検討した。本化合物もこれまでと同様の合成法にてその全合成を達成することができた。



Scheme 6

以上をまとめると、本研究課題にて新規フロフランリグナン骨格構築法を開発し、セサミン (1)、セサミノール (2) をはじめとする *exo-exo* 型フロフランリグナン類の一般性の高い合成法を開発した。また、本方法論はより複雑なハイブリッド型フロフランリグナン類 7,8 の合成にも威力を発揮した。今後、この方法を用いて合成したフロフランリグナン類の生物活性試験を実施する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 7 件)

- (1) "Stereocontrolled Total Syntheses of Optical Active Furofuran Lignans" Inai, M.; Ishikawa, R.; Yoshida, N.; Akao, Y.; Kawabe, Y.; Shirakawa, N.; Asakawa, T.; Egi, M.; Hamashima, Y.; Kan, T. *Synthesis* **2015**, *47*, 3513–3521, DOI: 10.1055/s-0034-1378812.
- (2) "Total Syntheses of (+)-Sesamin and (+)-Sesaminol" Ishikawa, R.; Yoshida, N.; Akao, Y.; Kawabe, Y.; Inai, M.; Asakawa, T.; Hamashima, Y.; Kan, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1572–1574, DOI: 10.1246/cl.140613.
- (3) "Stereocontrolled total synthesis of Hedyotol A" Kawabe, Y.; Ishikawa, R.; Yoshida, A.; Inai, M.; Asakawa, T.; Hamashima, Y.; Kan, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1980–1983, DOI: 10.1021/ol500524y.
- (4) "Practical Total Synthesis of Acromelic acid A and B" Ouchi, H.; Asahina, A.; Asakawa, T.; Inai, M.; Hamashima, Y.; Kan, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1976–1979, DOI: 10.1021/ol500529w.
- (5) "Total Synthesis of (–)-SB-203207" Hirooka, Y.; Ikeuchi, K.; Kawamoto, Y.; Akao, Y.; Furuta, T.; Asakawa, T.; Inai, M.; Wakimoto, T.; Fukuyama, T.; Kan, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1646–1649, DOI: 10.1021/ol5002973.

〔学会発表〕 (計 78 件)

- (1) 「フロフランリグナン類の合成研究」石川諒, 河辺佑介, 赤尾祐介, 稲井誠, 浅川倫宏,

濱島義隆, 菅敏幸, 第 30 回茶学術研究会総会・講演会 (静岡), 講演要旨集 p.41, 2015 年 3 月 17 日

(2) 「フロフランリグナン類の合成研究」吉田直人, 河辺佑介, 石川諒, 稲井誠, 浅川倫宏, 江木正浩, 濱島義隆, 菅敏幸, 日本薬学会第 135 年会 (神戸), 講演要旨集 p.75, 2015 年 3 月 26 日

(3) 「ヘジオトール A の全合成」河辺佑介, 石川諒, 吉田直人, 赤尾祐介, 吉田篤史, 稲井誠, 浅川倫宏, 濱島義隆, 菅敏幸, 日本薬学会第 135 年会 (神戸), 講演要旨集 p.148, 2015 年 3 月 27 日

(4) 「フロフラン天然物の合成研究」白川奈菜, 石川諒, 吉田直人, 赤尾祐介, 河辺佑介, 稲井誠, 浅川倫宏, 江木正浩, 濱島義隆, 菅敏幸, 新規素材探索研究会 第 14 回セミナー (横浜), 2015 年 6 月 5 日

(5) 「フロフラン天然物の合成研究」白川奈菜, 石川諒, 吉田直人, 赤尾祐介, 河辺佑介, 稲井誠, 浅川倫宏, 江木正浩, 菅敏幸, 第 61 日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋), 講演要旨集 p.54, 2015 年 7 月 4 日

(6) 「プリンセピンの合成研究」吉田直人, 河辺佑介, 石川諒, 白川奈菜, 稲井誠, 浅川倫宏, 江木正浩, 濱島義隆, 菅敏幸, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会 2015 (名古屋), 講演要旨集 p.73, 2015 年 11 月 1 日

(7) 「Hedyotol A の全合成」河辺佑介, 石川諒, 赤尾祐介, 吉田篤史, 稲井誠, 浅川倫宏, 濱島義隆, 菅敏幸, 日本薬学会 134 年会 (熊本), 講演要旨集 p.138, 2014 年 3 月 30 日

(8) 「フロフランリグナン類の合成研究」石川諒, 河辺佑介, 吉田直人, 赤尾祐介, 稲井誠, 浅川倫宏, 濱島義隆, 菅敏幸, 日本薬学会 133 年会 (熊本), 講演要旨集 p.138, 2014 年 3 月 27 日

(9) 「Hedyotol A の全合成」河辺佑介, 石川諒, 吉田直人, 赤尾祐介, 吉田篤史, 稲井誠, 浅川倫宏, 濱島義隆, 菅敏幸, 第 12 回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京), 講演要旨集 p.38, 2014 年 5 月 24 日

(10) 「ヘジオトール A の合成研究」石川諒, 河辺佑介, 赤尾祐介, 吉田篤史, 稲井誠, 浅川倫宏, 濱島義隆, 菅敏幸, 新規素材探索研究会 第 13 回セミナー (横浜), 2014 年 6 月 6 日

(11) 「興味深い生物活性を有する天然物の合成研究」稲井誠, 第 49 回 天然物化学談話会 (岡山), 講演要旨集 p.50, 2014 年 7 月 3 日

(12) 「フロフラン天然物の合成研究」吉田直人, 河辺佑介, 石川諒, 稲井誠, 浅川倫宏, 濱島義隆, 菅敏幸, 第 60 回日本薬学会東海支部総会・大会 (三重), 講演要旨集 p.40, 2014 年 7 月 5 日

(13) 「フロフラン天然物の合成研究」吉田直人, 河辺佑介, 石川諒, 稲井誠, 浅川倫宏, 濱島義隆, 菅敏幸, 創薬懇話会 2014 in 岐阜 (岐阜), 講演要旨集 p.72, 2014 年 7 月 10 日

(14) "Synthetic Study on Furofuran Lignans" Ryo

Ishikawa, Yusuke Kawabe, Yusuke Akao, Atsushi Yoshida, Makoto Inai, Tomohiro Asakawa, Yoshitaka Hamashima, Toshiyuki Kan, The XXVIIth International Conference on Polyphenols & The 8th Tannin Conference (名古屋) 講演要旨集 p.181, 2014 年 9 月 5 日

(15)「Hedyotol A の全合成」稲井誠, 河辺佑介, 石川諒, 吉田直人, 赤尾祐介, 吉田篤史, 浅川倫宏, 濱島義隆, 菅敏幸, 第 44 回 複素環化学討論会 (札幌) 講演要旨集 p.39, 2014 年 9 月 10 日

(16) “Synthetic Study on Furofuran Lignans” Ryo Ishikawa, Yusuke Kawabe, Yusuke Akao, Atsushi Yoshida, Makoto Inai, Tomohiro Asakawa, Yoshitaka Hamashima, Toshiyuki Kan, The 2nd International Conference on Pharma-Food (静岡) 講演要旨集 p.127, 2014 年 11 月 6 日

(17)「ヘジオトール A の合成研究」石川諒, 河辺佑介, 吉田直人, 稲井誠, 浅川倫宏, 濱島義隆, 菅敏幸, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会 2014 (静岡) 講演要旨集 p.60, 2014 年 11 月 9 日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

稲井 誠 (INAI, Makoto)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：20621626