

研究成果報告書

事業名（補助金名）： 基盤的研究開発育成事業（若手研究補助金）
研究開発テーマ名： ネオリグナンの簡便な合成法の開発
研究代表者名： 岸本 崇生 【 北海道大学大学院農学研究院／助手 】

1. 背景・目的

リグナンやネオリグナンなどのリグナン類は、種々の樹木や草本の幹、葉、果実等に存在する、フェニルプロパノイドの二量体であり、抗腫瘍活性や、抗ウイルス活性、抗酸化性などを持つことが知られている。ゴマの実に存在するセサミンなどを始め、リグナン類は特定の種や部位に比較的多量に存在すること多い。しかし、リグナン類の化学構造と生理活性との相関について系統的に解明していくためには、様々な種類の樹木や草本から単離していく必要があり、天然の植物体からの単離には限界がある。本研究では、抗酸化作用など様々な生理活性を持つ新しいリグナン類を探索し、さらに医薬品などへのリード化合物としての応用の可能性を探るために、リグナン類の簡便な合成法の開発に取り組んだ。ここでは、申請者がこれまでにとりくんできた β -O-4型人工リグニンポリマーの合成に関して得られた知見や手法を応用できる8-O-4型のネオリグナンに着目し、そのシステムティックな合成法の開発を試みた。

2. 内容・方法

本研究では、様々なネオリグナンに変換しうる共通の出発物質を用い、カップリングさせるフェノール類の種類を変えることや、官能基変換の条件などを変えることにより、システムティックに複数の8-O-4型ネオリグナンへと変換できる簡便な合成方法を開発することを試みた。

鍵となる出発物質として図1の中央の化合物を選択した。まず、1) このA環となる出発物質の合成方法を確立し、2) 様々な構造を持つB環の化合物とのカップリング反応

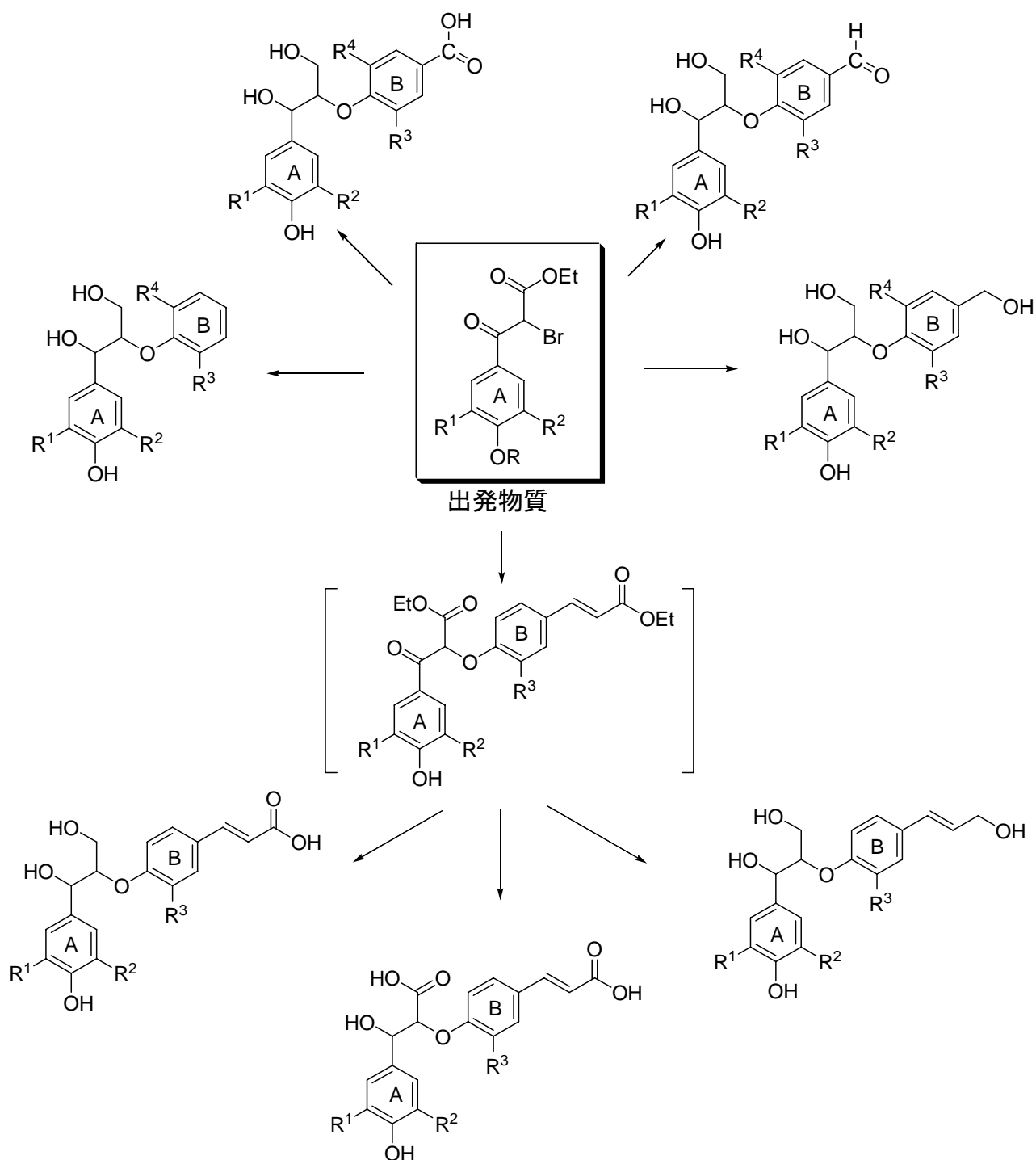


図1. 8-O-4型ネオリグナンのシステマティックな合成法の開発

条件を検討し、それに続く3) 選択的な官能基変換をすることにより、複数の8-O-4型のネオリグナンを合成することを計画した。この方法では、同一の出発物質を一度合成するだけで、そこから2-3段の簡単な反応により、複数のネオリグナンに変換することができるため、効率的な合成が可能である。

3. 結果・成果

1) 出発物質の合成中間体の合成方法の改良

図1に示す出発物質の基本骨格は、メトキシ基の数により *p*-ヒドキシフェニルタイプ、グアヤシルタイプ、シリングルタイプの3種を想定しているが、本研究では、メトキシ基が1つのグアヤシルタイプについて検討した。この出発物質は、これまでに成功している β -O-4型人工リグニンポリマーの合成の際に用いられる重合モノマーのフェノール性水酸基を保護基で保護し、2量体、すなわち8-O-4型ネオリグナンの生成で反応がとまるように設計したものである。この出発物質は、キラルなものを用いることにより、光学活性を持つ一方のネオリグナンを合成することができると考えられるが、本研究では、第1段階として、出発物質にはラセミ体を用いることにした。

まず、出発物質の合成中間体となる化合物**6**の合成方法の改良に取り組んだ。これまでに β -O-4型人工リグニンポリマーの合成の際に行ってきた重合モノマーの合成方法では、図2に示すように、バニリン(**1**)を出発物質として、ベンジルクロライドを用いたベンジル化によるフェノール性水酸基の保護、7位のカルボン酸への酸化、さらにチオニルクロライドによる酸クロライドへの変換、金属ナトリウムを用いたアセト酢酸エチルとのカップリングによる8, 9位の炭素の導入、そして最後に、アセチル基の脱離を経て**6**を合成している。

しかし、このルートでは、反応段数が5段と多いため、**6**の合成方法の短縮に取り組んだ。ここでは、図3のA、Bの2種類のルートについて検討した。Aのルートでは、これまでの方法と同じく、まず、出発物質のバニリン(**1**)をベンジル基で保護して**2**を得た後、LDA (Lithium Diisopropyl Amide) による酢酸エチルとのアルドール縮合、さらにDDQによる7位の水酸基の酸化による**6**への変換を行った。反応段数を3段に減らすことができ、さらにその合計収率は55.6%であった。

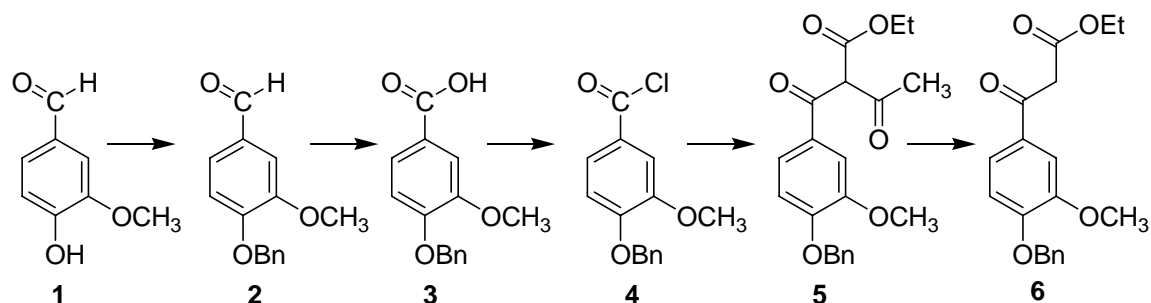
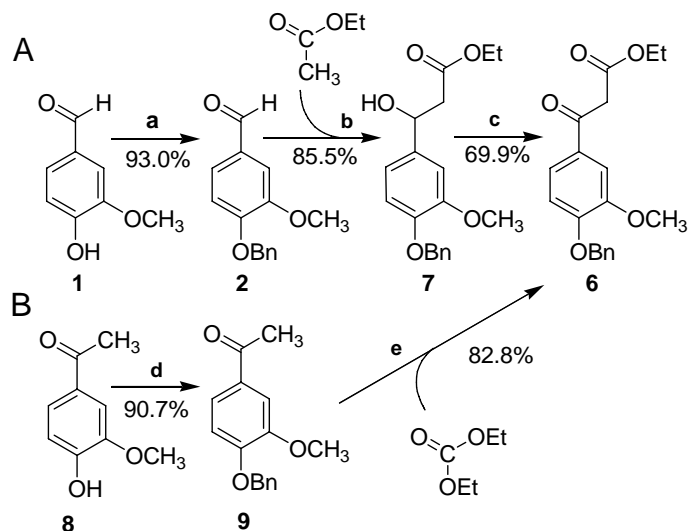


図2 出発物質の合成中間体**6**の合成

一方、Bのルートでは、出発物質にアセトバニロン(**8**)を採用した。ベンジルクロライドを用いた**8**のベンジル化によってフェノール性水酸基を保護した後、NaHによる炭酸ジエチルとの縮合により7, 8位を導入し、2段の反応で**6**に変換することができた。その合計収率は75.1%であった。以上の結果から、ルートBの方が反応段数も短く、合計収率も高いことがわかった。



a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ / K_2CO_3 / $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ / DMF / r.t., b) LDA / THF / -78°C , c) DDQ / CH_2Cl_2 / r.t.,
 d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ / K_2CO_3 / $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ / DMF / r.t., e) NaH / toluene

図3 合成中間体6の合成方法の改良

2) 出発物質の合成

出発物質として、図4に示すように、フェノール性水酸基をアセチル基で保護した **12**、および、フェノール性水酸基をベンジル基で保護した **13** の2種の化合物を選定した。まず、**12** は、 $\beta\text{-O-4}$ 型人口リグニンポリマーの合成のための重合モノマーである **11** をアセチル化する方法である。**6** の脱ベンジル化、および、 CuBr_2 によるブロム化の収率は、それぞれ 97.2%、79.7%であった。クロロホルム中での2当量の無水酢酸・ピリジンによるアセチル化の収率は 96.1%であり、**6** から合計3段階の反応を要するものの、比較的高収率で出発物質 **12** の合成が可能であった。一方、ベンジル基を保護基とした **13** は、**6** のブロム化による1段の反応で合成することができる。しかし、ブロム化の際に、同時に副反応として脱ベンジル化が進行するため、28.5%と収率は比較的低かった。このブロム化反応については、さらに条件検討をする必要がある。

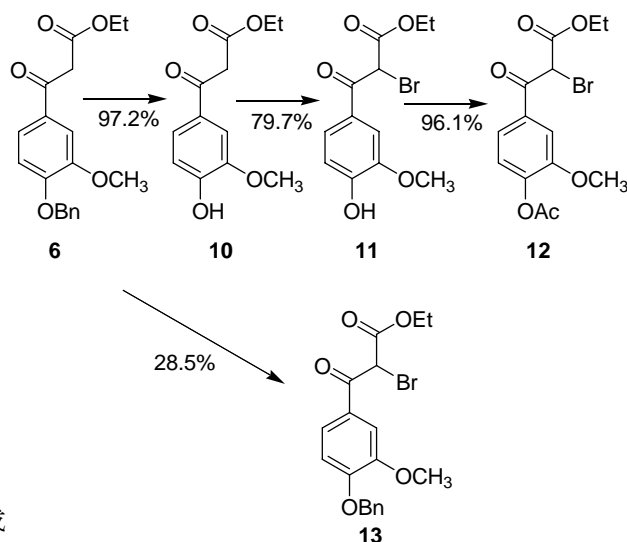


図4 出発物質の合成

3) カップリング反応

水酸基を保護したブロム化物 **12** または **13** と、フェノール類とのカップリング反応によって2量化するにより、ネオリグナンの骨格を形成することができる。そこで、まず、図5に示すように、出発物質である **13** とフェノール類 **10** のカップリングによる **14** の合成について検討した。反応の溶媒には無水 DMF を用い、塩基として K_2CO_3 を使用した。その結果、目的の2量化物 **14** の生成

が確認できたものの、その収率は 23%と低く、図 6 に示すように、予想に反して、出発物質の脱ベンジル化をともなう 3 量化による **15** の生成と、脱ブROM化による **6** の生成が確認された。これらの副反応には、生成する HBr の Br アニオンが関与していると推定している。7 位の Br 基への Br アニオンの求核攻撃による Br 基の脱離と Br₂ の生成、ベンジル基への Br アニオンの求核攻撃によるベンジル基の脱離とベンジルブロマイドの生成が想定される副反応である。

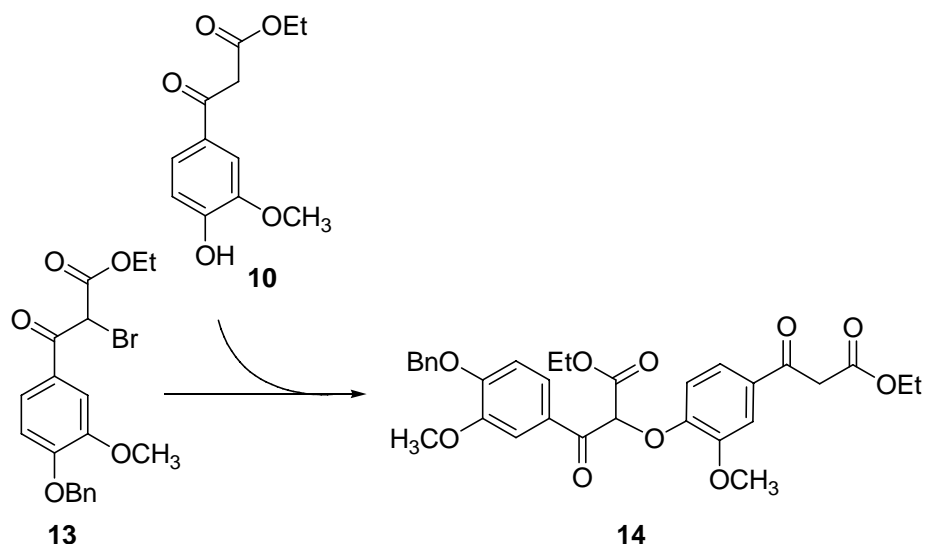


図 5 カップリング反応によるネオリグナン骨格の合成（ベンジル基による保護）

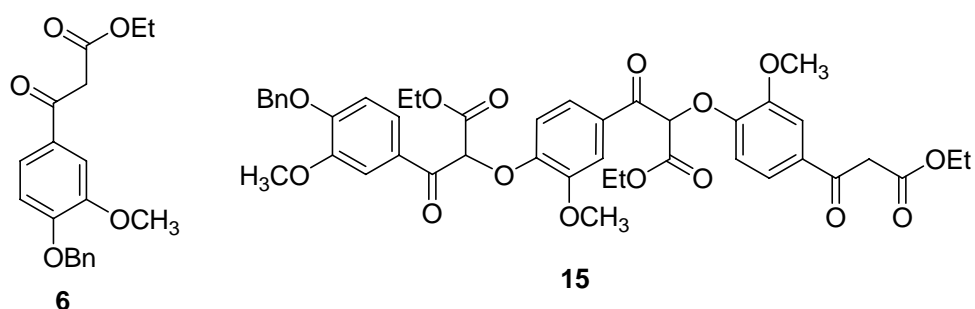


図 6 カップリング反応の際の副生成物

次に、出発物質として **13** に変えて、アセチル基で保護した **12** と **10** のカップリングについても検討した。溶媒と塩基は **13** の場合と同様に、無水 DMF と K₂CO₃ を用いた。その結果、目的の 2 量体 **16** の収率は、26.7%とやはり低収率であった。また、副生成物としてベンジル基で保護した **13** の場合と同様、出発物質 **12** の脱ブROM化物の生成も観察された。これは、やはり生成する HBr の Br アニオンの影響であると考えられる。さらに、まだ同定していないが、複数の副生成物が生成していることも確認できた。これらについては、今後さらに HBr が生成しない NaH を用いたカップリング条件の検討や、K₂CO₃ と **10** を用いる代わりに、**10** のカリウム塩を用いることなども含めて条件検討していく必要があると考えられる。

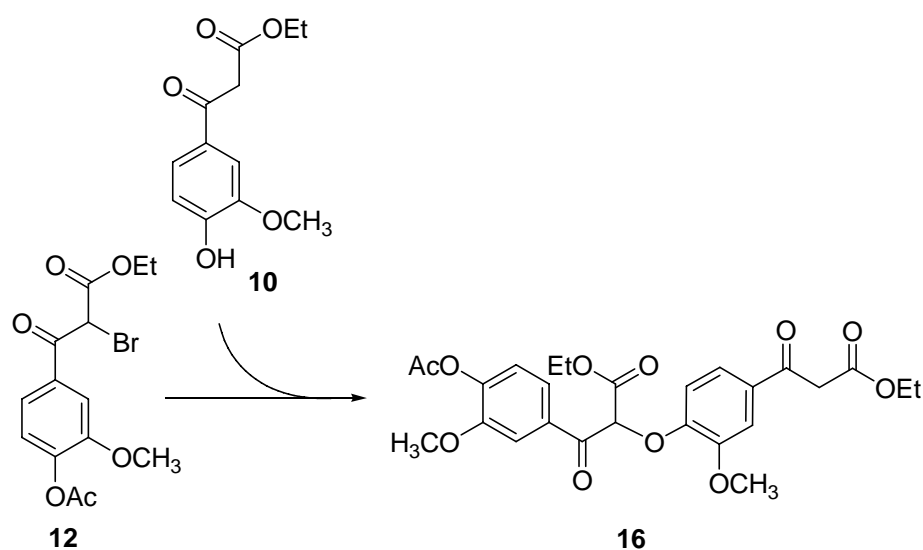


図7 カップリング反応によるネオリグナン骨格の合成（アセチル基による保護）

4. 今後の展開

これまでの研究により、ネオリグナンの合成のための出発物質の高収率で簡便な合成方法を確立している。さらに、低収率ではあるものの、この出発物質とフェノール類とのカップリングにより、ネオリグナン骨格の2量体の合成まで成功している。今後は、さらにこのカップリングの収率を高める必要があるが、塩基の種類や反応条件などを検討していくことで解決できると考えている。その後は、導入したB環のエステルの加水分解によるカルボン酸への変換や、エステルのアルコール等への還元など、官能基変換により複数のネオリグナンに導くことができるかどうか検討する。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等を使い分けることによっても、構造を変えることができ、さらに複数の8-O-4型ネオリグナンに変換することが可能であると考えている。これらのことを確立することができれば、メトキシ基の数をかえることにより出発物質の構造を変え、同じ合成戦略を採用して、同様にカップリングと官能基変換することにより、さらに複数のネオリグナンを合成することが可能である。このように8-O-4型のネオリグナンをシステムティックに効率的に合成することができれば、抗酸化作用などの生理活性試験による化学構造と活性との相関の解明などに有効である。さらに、出発物質の合成の際のブロム化において、7位のエチル基の代わりにキラル補助基を用いたり、またキラル触媒を用いることにより、ブロム化合物の鏡像異性体の一方のみを選択的に合成することも可能であると考えられ、今後、ラセミ体だけでなく、光学活性な8-O-4型ネオリグナンの簡便な合成法の開発も目指して行く。

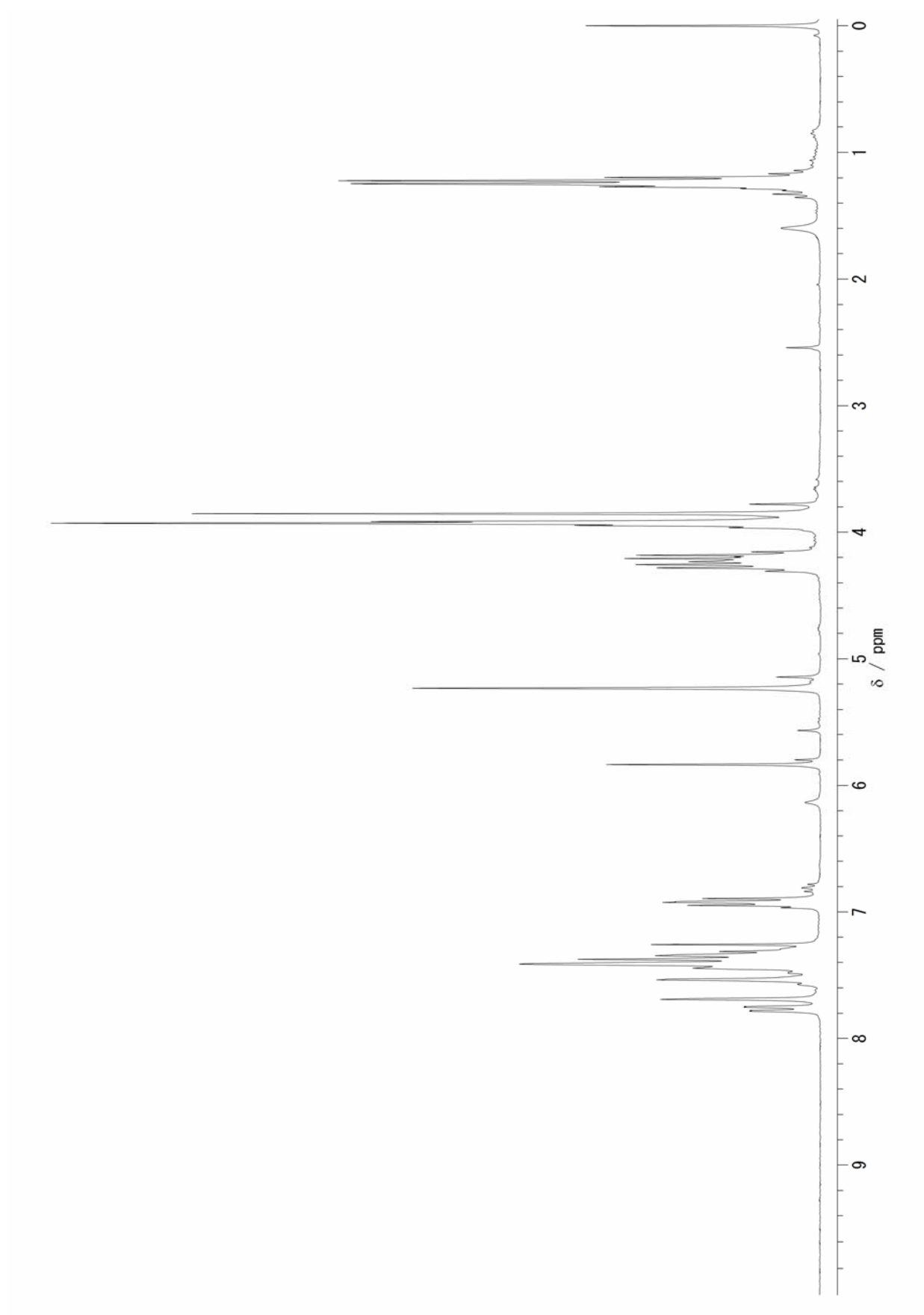


図8 2量体 **14** の ^1H -NMR スペクトル

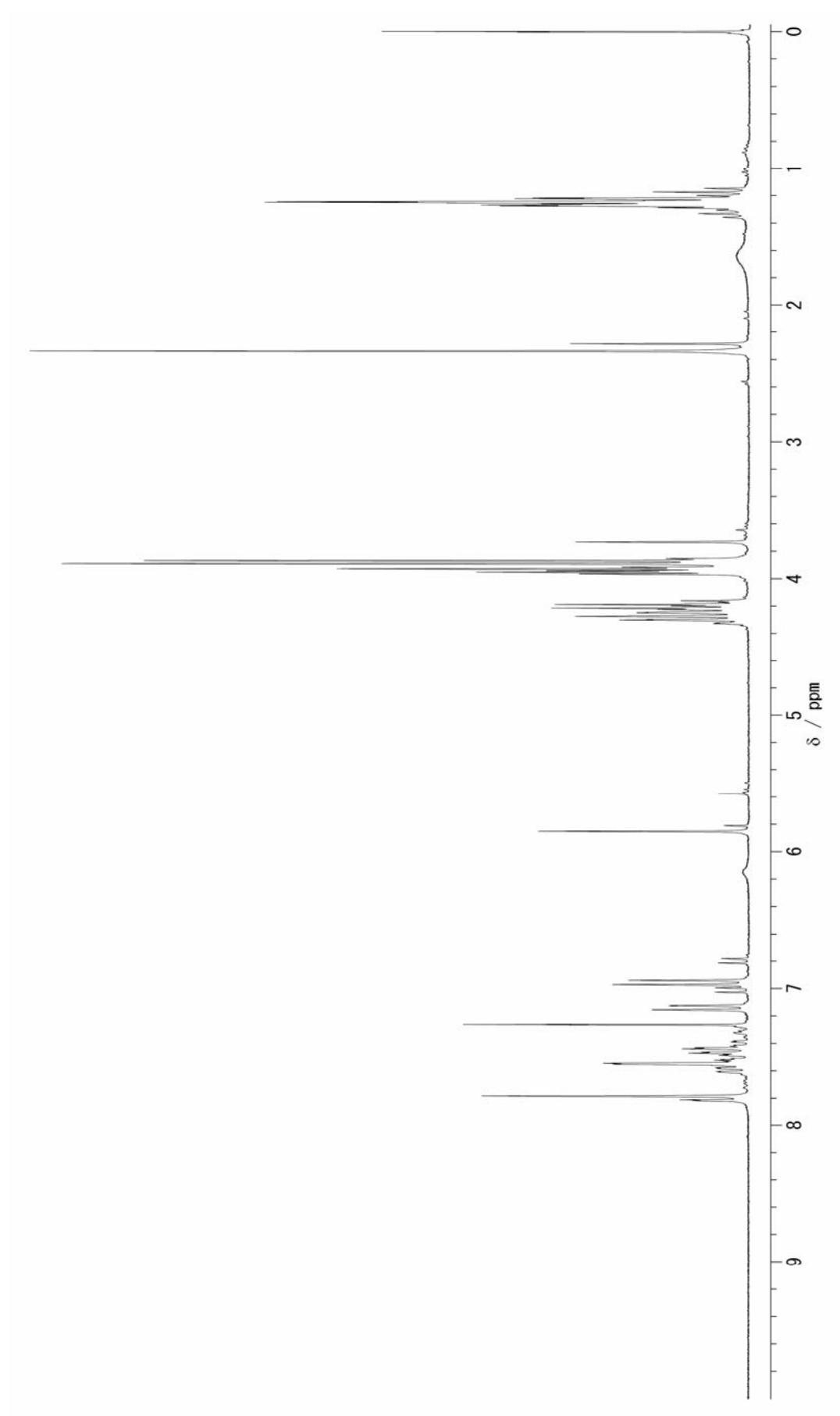


図9 2量体 **16** の ^1H -NMR スペクトル