T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	アリール基の1,2-転位反応を利用したイソフラボノイド類の合成研究
Title(English)	
著者(和文)	中村佳代
Author(English)	Kayo Nakamura
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10068号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,後藤 敬,鷹谷 絢,江口 正
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10068号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（博士課程）
Doctoral Program

論 文 要 旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	化学　　専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士　（　理学　） Doctor of
学生氏名： Student's Name	中村　佳代	指導教員（主）： Academic Advisor(main)	鈴木　啓介　教授
		指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	大森　建　准教授

要旨（和文 2000 字程度）
Thesis Summary（approx.2000 Japanese Characters ）

植物によって産生されるイソフラボノイドは、狭義のフラボノイドとは B 環の結合位置が異なるフェニルクロマン骨格を有する化合物群である。イソフラボノイド類には、エストロゲン様作用やファイトアレキシン作用など、独特の生理活性を示すものが含まれ、最近注目されているが、合成例はさほど多くなく、官能基や立体化学の制御など課題も多い。この背景の下、本論文は「アリール基の 1,2-転位反応を利用したイソフラボノイド類の合成研究」と題し、アリール基の転位を鍵としたイソフラボノイド類の合成について述べた。

まず、第 1 章では「アリール基の 1,2-転位を利用したカテキン誘導体からイソフラバン類への骨格変換法の開発」と題し、カテキン誘導体からイソフラバン誘導体への変換を可能とする新たな手法を開発した結果について述べた。本手法は、アリール基の転位を伴うイソフラボノイドの生合成機構に着目し、フラボノイドが有するアリール基の 1,2-転位反応を利用するというものである。すなわち、フラバン骨格の 3 位にメシルオキシ基を有するカテキン誘導体に対しアルミニウム反応剤を作用させると、メシルオキシ基の脱離、アリール基の 1,2-転位、および、求核剤の付加が一挙に進行し、2 位がアルキル化されたイソフラバン誘導体が得られることを見出した。さらに、この反応が立体特異的に進行すること、および脱離基と転位基がトランス配置であることが重要であることも明らかにした。こうして得られた知見をもとに、カテキンメシラートに様々なアルミニウム反応剤を作用させ、2 位にメチル基などのアルキル基やヒドリド、フェニル基など、多様な置換基が導入されたイソフラバン誘導体の合成に成功した。そして、この転位反応を利用して、天然物の不斉合成も行った。すなわち、転位前駆体となるフラバンメシラートを調製し、$AlCl_3$ と $LiAlH_4$ から調製したアランを用いて転位反応を行った結果、アリール基の転位とヒドリドの付加が進行したイソフラバン誘導体が収率よく得られ、最終的に(–)-エクオールへ導いた。

第 2 章では「フルオロベンゼンの転位と S_NAr 反応を利用した(–)-ロテノンの全合成研究」と題し、(–)-ダルパノールと(–)-ロテノンの合成研究について述べた。まず、第 1 章で開発したフラボノイドの骨格変換法を用い、ヒドロキシメチル基の導入を試みたところ、収率および立体選択性に問題があることが分った。この結果を受け、新たにフルオロフェニル基の転位と分子内 S_NAr 反応を組み合わせて利用する合成経路を立案した。この計画に基づき、まず単純化したモデル基質を用いてイソフラボノイド骨格の構築を試みた。その結果、フルオロフェニル基の転位が $BF_3 \cdot OEt_2$ によって速やかに進行すること、および、得られたケトールのカルボニル基を還元すると S_NAr 反応が進行することを明らかにした。続いてこの手法を用いてロテノイド骨格の構築を試みたところ、適切に保護基を選択することにより S_NAr 反応が位置選択的に進行し、目的のロテノイド骨格が構築できることを明らかにした。そして、S_NAr 反応を利用してロテノンの DE 環に相当する芳香環単位を合成し、これと A 環単位、エポキシエステルを結合した。この際、エポキシケトンに対する芳香環単位の付加が立体選択的に進行して転位前駆体が単一の異性体として得られること、また、続く転位反応が基質の立体化学の影響を受けることを明らかにした。これより、エポキシエステルに先に導入した芳香環単位が選択的に転位することが分った。そして、エポキシエステルに A 環単位、続いて DE 環単位を導入して得られたエポキシアルコールの転位反応を行うことにより、望みの A 環単位を転位させることに成功した。その後、2 度の S_NAr 反応を行うことによりロテノイド骨格を構築し、さらに酸化、脱保護を行い(–)-ダルパノールへ導いた。さらに、これを脱水して(–)-ロテノンの全合成を達成した。

以上、本論文では、アリール基の転位反応を応用したイソフラボノイドの新規合成手法の開発、および、天然物合成への応用について 2 通りの手法を述べた。これらの手法は、ポリフェノール研究の中でも比較的検討されていないイソフラボノイドの合成研究の発展に寄与できるものと期待できる。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。
Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

（博士課程）
Doctoral Program

論 文 要 旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	化学　　専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士　（　理学　） Doctor of
学生氏名： Student's Name	中村　佳代	指導教員（主）： Academic Advisor(main)	鈴木　啓介　教授
		指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	大森　建　准教授

要旨（英文 300 語程度）
Thesis Summary（approx.300 English Words ）

Among flavan-derived polyphenols, isoflavonoid derivatires are of current interest due to their important bioactivities and several elaborated compounds with stereogenicity are found in nature. This thesis reports new synthetic methods of isoflavonoids by the 1,2-rearrangement of aryl group.

In Chapter 1, the conversion of the flavonoid to the isoflavonoid via 1,2 shift of B-ring inspired by the biosynthesis of isoflavonoid was described. First, the catechin mesylate was treated with Me_3Al and 2-methyl isoflavan was obtained. It turned out the anti-relationship of the leaving group and the migrating group was important. Next, I attempted various alkyl aluminum reagents to give 2-substituted isoflavan derivatives. Finally, this method was applied to the synthesis of (–)-equol, a natural isoflavan. I prepared mesylate and key 1,2-rearrangement was attempted by using aluminum hydride, giving isoflavan in a good yield. The conversion to (–)-equol was successfully achieved.

In Chapter 2, the syntheses of rotenoids, which are known to be strongly toxic to insects and fish, were described by using a sequence of the 1,2-rearrangement and the S_NAr reaction. First, I tried the synthesis of isoflavonoid by using a simple epoxyalcohol including two fluorobenzene units. The epoxyalcohol was treated with $BF_3{\cdot}OEt_2$, the rearrangement occurred and the expected aldol was obtained. Furthermore I found the intramolecular S_NAr reaction occurred after the reduction of the carbonyl group. Then, I tried the construction of the rotenoid skeleton. The rearrangement reaction occurred smoothly and it turned out the stepwise S_NAr reactions gave the best results. With these promising data, I tried the synthesis of (–)-rotenone. First, the DE-ring unit was synthesized by the S_NAr reaction and it was converted to the epoxyalcohol. The next aryl rearrangement was occurred selectivity because of the steric effect. Then, I converted the rearrangement compound to the S_NAr reaction precursor and tried the two intramolecular S_NAr reactions to get the desired compound. Finally, the conversion to (–)-dalpanol and (–)-rotenone was successfully achieved.

備考 ： 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。
Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).