

論文 / 著書情報
Article / Book Information

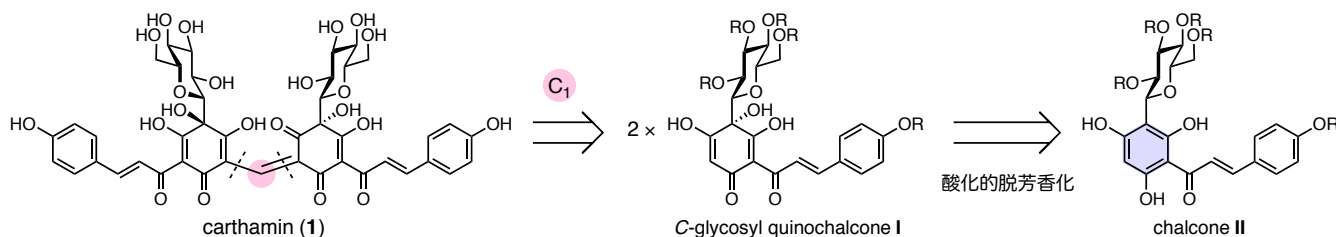
題目(和文)	ベニバナの赤色素カルタミンの合成研究
Title(English)	
著者(和文)	林大貴
Author(English)	Taiki Hayashi
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10404号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,岩澤 伸治,後藤 敬,工藤 史貴
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10404号, Conferred date:2017/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

ベニバナの赤色色素カルタミンの合成研究

林 大貴 (指導教員: 鈴木 啓介・大森 建)

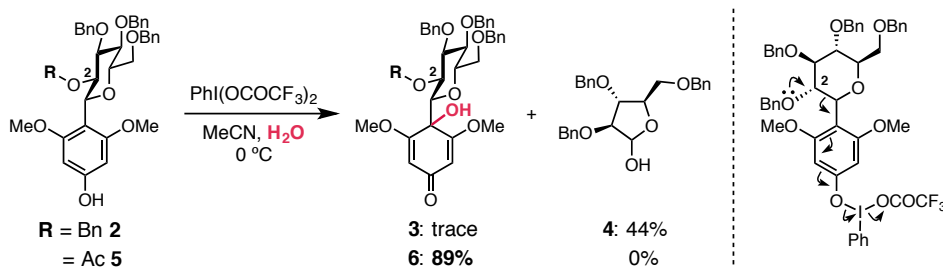
カルタミン(1)はベニバナの花弁に含まれる赤色色素であり、古くから染料や口紅の原料として重宝されてきた。本化合物は1910年に亀高およびPerkinらにより始めて結晶として単離された後、日本最初の女性化学者である黒田の先駆的な構造研究を経て、1979年に小原らにより現在受け入れられている平面構造が提唱された。しかし、立体配置を含めた化学構造は類縁体からの推測に留まっており、全合成による構造の確認が望まれている。1の構造的特徴は、キノール誘導体とグルコースが結合したC-グリコシド構造をもつ点、および、そのC-グリコシド骨格が一炭素を介して二量化した特異な構造をもつ点にある。したがって、これらの構造をいかに構築するかが合成上の鍵になる。さらに第3級アルコール部に存在する不斉中心をどのように制御するかも課題の一つである。

次に合成計画を示した。まず、中央の炭素の両脇で結合切断し、2つのC-グリコシルキノカルコンIと1炭素ユニットに分割した。Iは、カルコン誘導体IIの酸化的脱芳香化で構築できるものと考えた。

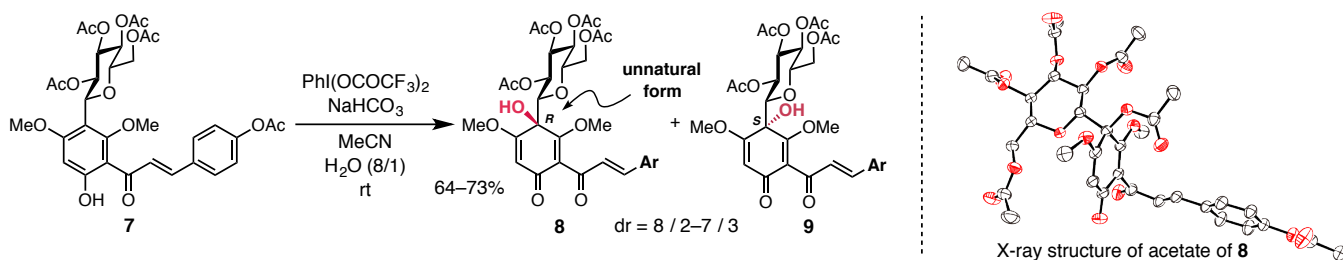


1) 酸化的脱芳香化によるC-グリコシルキノカルコン骨格の構築

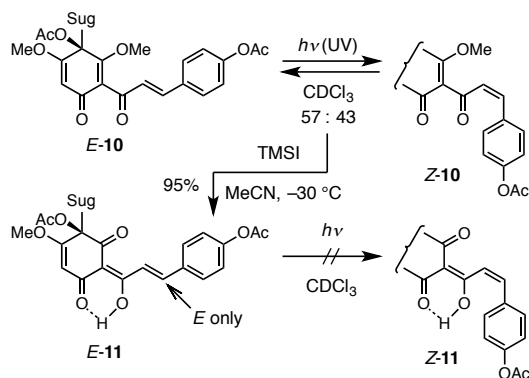
糖を有するフェノール誘導体について鍵となるフェノール類の酸化的脱芳香化を実際に行ったところ、予期せぬ問題に直面した。すなわち、アセトニトリルと水の混合溶媒中、フェノール2に対し $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ を作用させたところ、望みのキノール誘導体3は痕跡量しか得られず、アラビノース誘導体4が相当量得られた。これはフェノールが酸化的に活性化を受けた後、糖2位の酸素原子からの電子供与によりピラン環が開環し、その後加水分解が進行したためと考えた。そこで、糖2位の保護基をベンジル基から電子求引性のアセチル基に換えて再度反応を試みたところ、今度は期待する反応が進行し、キノールC-グリコシド6を良好な収率で得ることができた。



この方法は側鎖を備えた基質7にも適用でき、対応するC-グリコシルキノカルコン誘導体8を良好な収率で与えた。なお、生成物はジアステレオマーの混合物であり、その主生成物8は天然物と逆の立体化学を有することが分かった。

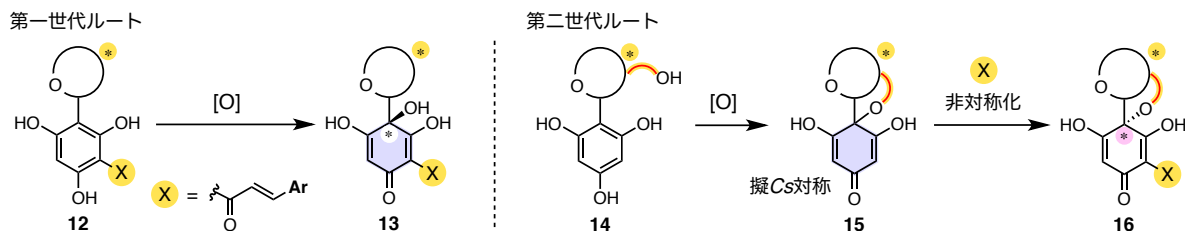


ここで、キノカルコン部の立体配置に関して、興味深い知見を得た。すなわち、**10** は容易に光 *E/Z* 異性化を起こすが、メチル基を除去して **11** とすると、生成物として *E* 体のみが得られた。この **11** に対し、光照射しても全く光異性化は進行しなかった。このことから、分子内水素結合の有無により立体異性体の安定性に大きな差が生じることが分った。したがって仮に合成過程でオレフィンの幾何異性体が生じても、合成上問題なく、最終的に目的とする立体化学を確保できることが分った。

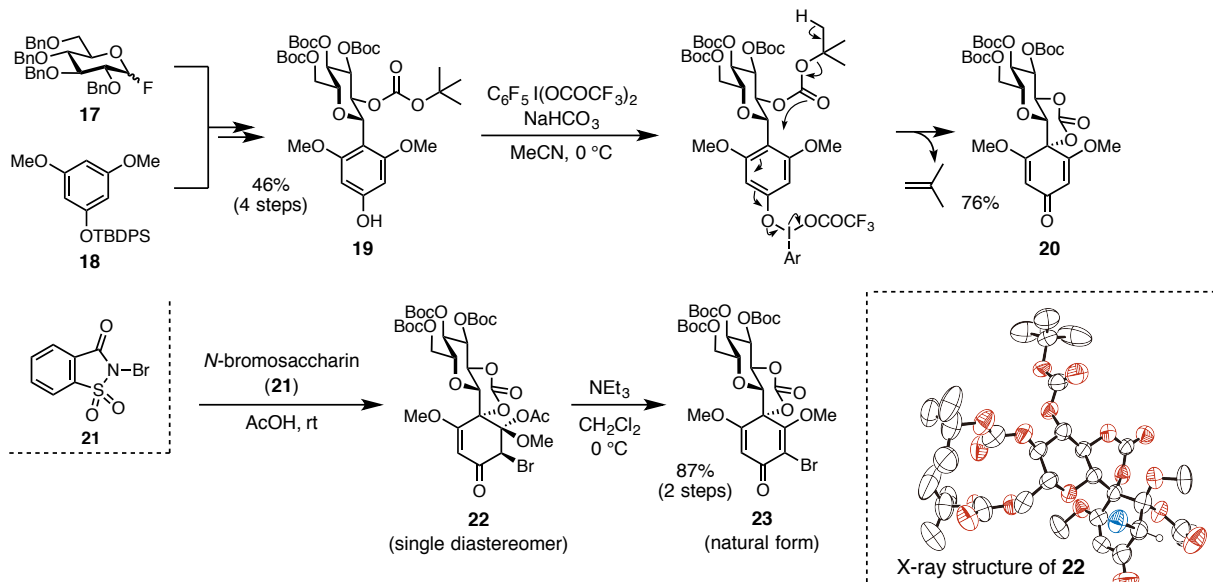


2) 対称化/非対称化法を用いた立体選択的アプローチ

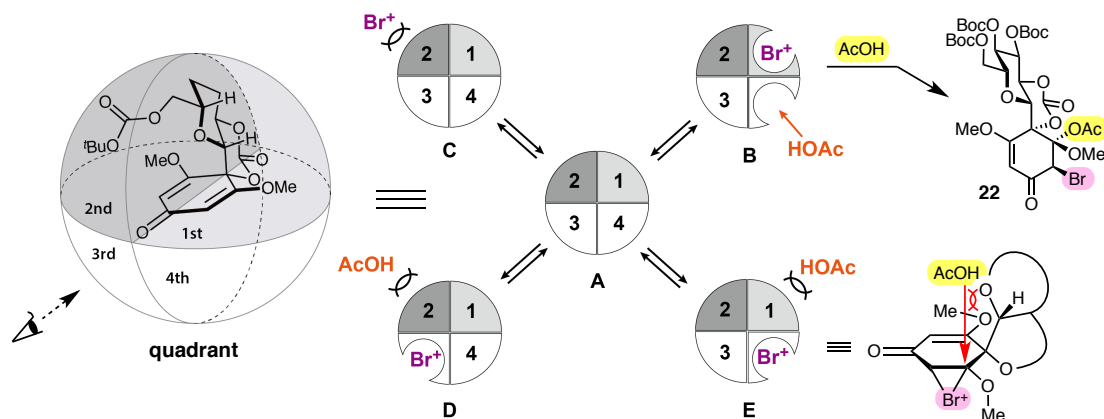
次に、課題である第三級アルコール部の立体化学を制御するため、対称化/非対称化法に基づく合成計画を立てた。先述のアプローチでは、酸化的脱芳香化と新たに生じる不斉炭素の立体制御を同時に行う必要があった (**12**→**13**)。そこで、この点を改め、逆合成的に側鎖 **X** を取り除いておき (対称化)、酸化的脱芳香化と立体制御を分けて行うことにした。すなわち、フェノール **14** を脱芳香化して **15** を得ることにした。**15** は擬 C_s 対称性を持つため、新たに構築される sp^3 炭素はまだ不斉炭素原子とはならない。ここで **15** の二つの $C=C$ 結合のうち一方に選択的に **X** 基を導入することができれば (非対称化)、間接的に望みの立体化学を有する化合物 **16** を得ることができると考えた。なお、糖の不斉情報がより効率的に伝達されることを期待し、架橋鎖を用いて糖の配座を固定することにした。



上記の計画にしたがい、まずフッ化糖 **17** とフロログルシノール誘導体 **18** から *C*-グリコシルフェノール **19** を合成した。続いて、**19** に対しアセトニトリル中、 $NaHCO_3$ 存在下、 $C_6F_5I(OCOCF_3)_2$ を作用させたところ、糖 2 位の **Boc** 基の隣接基関与を伴いながら酸化的脱芳香化が進行し、目的とするキノール誘導体 **20** を収率 76% で得ることができた。次に、鍵段階である **20** のグルーブ選択的非対称化を試みた。種々検討した結果、酢酸中、ハロゲン化剤として *N*-ブロマサッカリン (**21**) を作用させたところ、ブromoアセトキシ化が速やかに進行し、単一のジアステレオマー **22** が単結晶として得られた。X 線結晶構造解析の結果、本変換により間接的に誘起された立体化学の配置は幸い天然物のそれと同じであることが分った。また、ブromoアセトキシ化はトランス選択的に進行し、糖に対し臭素は *syn* 配置、アセトキシ基は *anti* 配置の関係にあることが分った。続いて **22** に対し、 NEt_3 を作用させたところ、酢酸が脱離しブromoキノール **23** へ変換することができた (2 段階収率 87%)。



ここでプロモアセトキシ化の反応における立体選択性を次のように考えた。まず、反応剤が接近する領域を、キノイド構造を中心として、その上下、左右の4つの象限に分け、考えた。各象限の立体的な混み具合を比較すると、第1および第2象限は糖部分が占めるため、立体的に混んでいる。特に第2象限は空間のほとんどを糖部分が占めているため、反応剤の接近は困難だと考えた。このため、第2象限が関与する状態 (**C**, **D**) からは反応が進行しないと考えた。一方、状態 **B**, **E** はいずれも中程度に立体的に混んでいる第一象限の関与を考慮する必要がある。状態 **B** では求電子種 (Br^+) がエノン部の π 結合に作用すれば良いのに対し、状態 **E** では求核種 (酢酸) がより糖に近い方から接近する必要があり、立体反発をより大きく受ける。したがって、反応は状態 **B** から進行したと考えた。



キノール部のグルーブ選択的非対称化により、望む立体化学をもつ中間体 **23** が得られたので、次に導入したプロモ基を足がかりとして側鎖部の構築を行った。まず、**23** の環状炭酸エステル部の加溶媒分解、続く、糖2位の水酸基が関与したエノン部上での *ipso* 置換反応を行い、フラン **24** を得た。次にトリメチルシリルアセチレンを用いた菌頭反応、続くシリル基の除去により末端アルキン **25** を得た。続いて ZnEt_2 存在下、ニترون誘導体 **26** を反応させ、ヒドロキシルアミン **27** を得たのち、銀触媒による環化反応によりイソオキサゾリン **28** へ導いた。この **28** に対し、ジメチルジオキシランを作用させると、窒素原子上の酸化を契機としたキレトロピー反応が進行し、望みのカルコン **29** に導くことができた。最後に、酸加水分解をし、重要な合成中間体となるトリケトン誘導体 **30** を得た。現在、さらに全合成に向けて検討中である。

