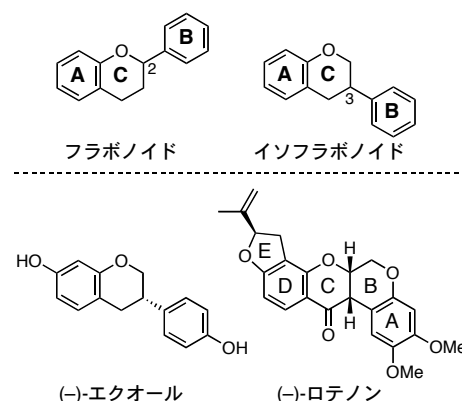


論文 / 著書情報
Article / Book Information

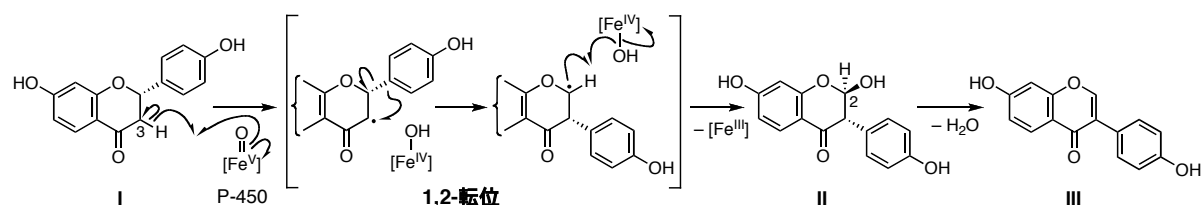
題目(和文)	アリール基の1,2-転位反応を利用したイソフラボノイド類の合成研究
Title(English)	
著者(和文)	中村佳代
Author(English)	Kayo Nakamura
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10068号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,後藤 敬,鷹谷 絢,江口 正
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology,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

イソフラボノイドは、フラボノイドと同様に植物によって産生される化合物群であり、フェニルクロマン骨格を共有するが、B 環の結合位置が異なっている。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、合成例もさほど多くなく、官能基や立体化学の制御など課題も多い。この背景の下、本学位論文ではイソフラボノイドの合成研究を行った結果について述べている。



第 1 章 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

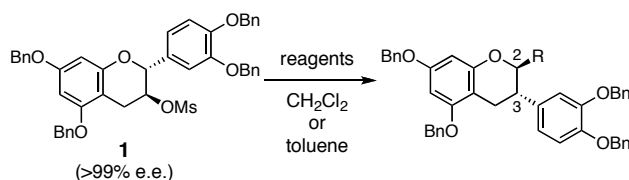
研究にあたり、生合成経路に注目した (Scheme 1)。すなわち、フラバノン **I** における 3 位の水素原子のラジカル的な引き抜きを契機として、アリール基の 1,2-転位、ヒドロキシ化により、2-ヒドロキシイソフラバノン **II** となった後、脱水によりイソフラボン **III** となる経路である。これを参考に、第 1 章ではアリール基の 1,2-転位を利用したイソフラボノイド骨格の構築法の開発を目指した。



Scheme 1

まず、(+)-カテキンから合成したメシラート **1** に対し、 Me_3Al を作用させると、アリール基の 1,2-転位が立体特異的に進行し、フラバン骨格の 2 位にメチル基が導入された化合物が 90%の収率で得られた (Table 1, entry 1)。ここで様々なアルミニウム反応剤を用いれば、2 位に種々の置換基を有するイソフラバン誘導体を合成することができる。

本手法を用い、(-)-エクオールの不斉合成を行った (Scheme 2)。まず、ヨードフェノール **2** とエポキシアルコール **3** を光延反応により結合させ、エーテル **4** とした。続いてオキシラン環の開環、アリールアニオンによる分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を行った後、メシラート **5** へ導いた。この **5** に対し水素化アルミニウムを作用させると、アリール基の転位とヒドリドの付加が起き、高収率でイソフラバン **6**

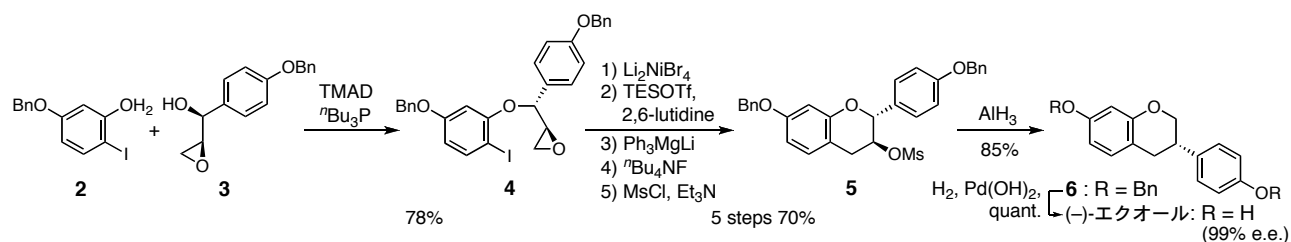


entry	reagents	R	yield / % (2,3-cis/trans)
1	Me_3Al	Me	90 (trans) ^{a)}
2	AlH_3	H	73
3	Ph_3Al	Ph	96 (trans)
4	$\text{EtAl}(\text{C}=\text{CPh})_2$	$\text{C}=\text{CPh}$	76 (trans)
5	EtAlCl_2 $^n\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	70 (14/86)
6	$^t\text{Bu}_2\text{AlSEt}$	SEt	53 (25/75)

a) $>99\%$ e.e.

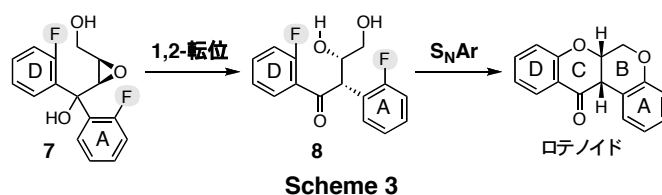
Table 1

が得られた。最後に保護基を除去し、(-)-エクオールの不斉合成に成功した。

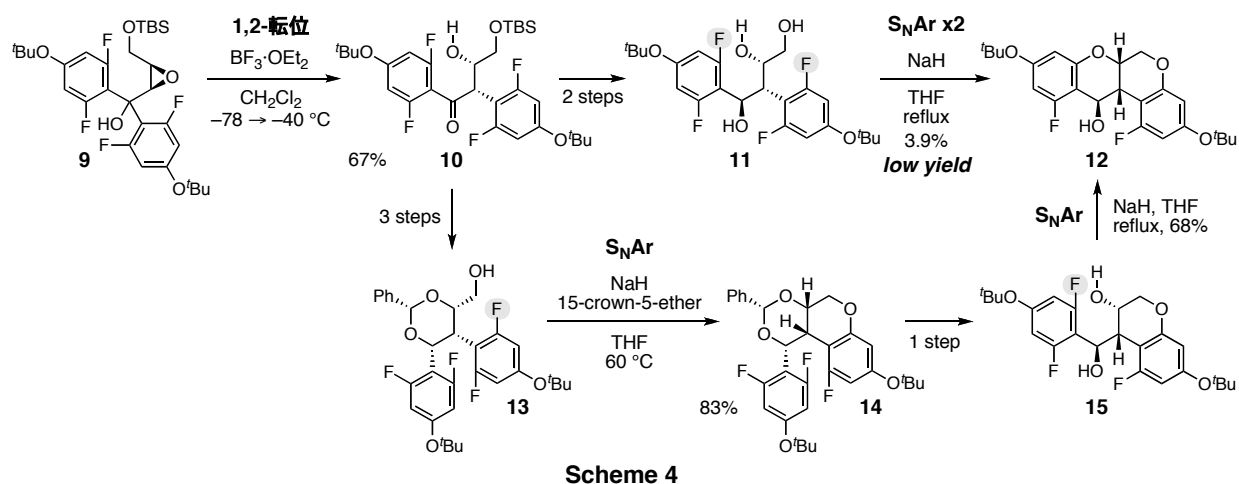


第2章 フルオロフェニル基の転位と S_NAr 反応を利用した(-)-ロテノンの全合成研究

(-)-ロテノンはデリスの根から単離され、強い殺虫作用と魚毒作用を示す天然物である。第2章では、フルオロベンゼンを有するエポキシアルコール **7** においてA環に相当するアリール基の1,2-転位を行い、2度の S_NAr 反応によってロテノイド骨格を構築する計画を立てた (Scheme 3)。

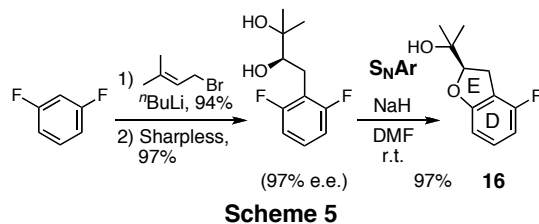


まず、モデル化合物を用いて検討を行った。すなわち、エポキシアルコール **9** に対し $BF_3 \cdot OEt_2$ を作用させると、転位反応によるケトール **10** が得られた。続いてこれを S_NAr 反応の条件に付したが、基質のエピメリ化や分解が起こるのみであった。また、カルボニル基を還元してトリオール **11** とし、一挙に骨格を構築することを試みたが、目的物 **12** の収率は痕跡量に止まった。そこで、方針を変更し段階的な S_NAr 反応による合成を検討した。まず、ケトール **10** をアルコール **13** とし、1度目の S_NAr 反応を行って三環化合物 **14** を得た。続いて保護基を除去し、得られたジオール **15** に対して2度目の S_NAr 反応を行い、目的物 **12** を収率 68% で得ることに成功した (Scheme 4)。

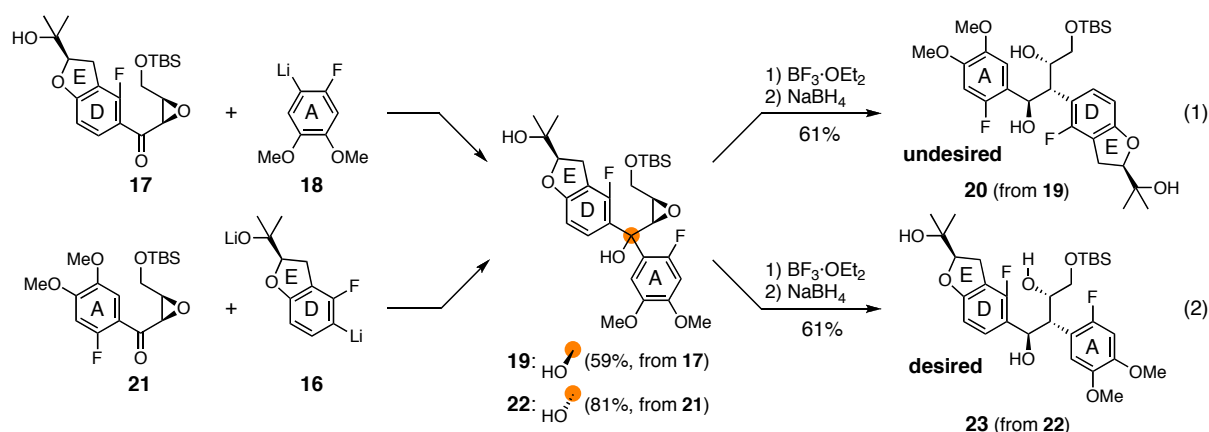


以上の知見をもとに、(-)-ロテノンの全合成に取り組んだ。まず、1,3-ジフルオロベンゼンから光学活性なジオールを調製し、 S_NAr 反応を行い、DE 環単位 **16** を合成した (Scheme 5)。続いて転位反応を試みた (Scheme 6)。まず、この **16** をエポキシケトン **17** へ導いた後にA環単位 **18** を付加させ、転位前駆体 **19** を単一異性体として得た。このエポキシアルコール **19** に $BF_3 \cdot OEt_2$ を作用させた後、還

元的に処理したところ、予期に反し、DE 環単位が転位したジオール **20** が得られた (式 1)。この予想外の結果は転位前駆体 **19** の立体化学に由来するものと考え、転位前駆体の合成法を変更することにした。すなわち、A 環単位を有するエポキシケトン **21** を調製し、これに DE 環単位 **16**



を付加させると、**19** の異性体に相当するエポキシアルコール **22** が単一異性体として得られた。この **22** を転位および還元 conditions に付したところ、期待どおり A 環転位体 **23** を与えた (式 2)。このことは、1) エポキシケトンへの置換基の付加が立体選択的に進行すること、および 2) 予め導入しておいた芳香環単位が選択的に転位すること、によるものである。



望みのジオール **23** が得られたので、合成を進めた (Scheme 7)。まず、モデル実験と同様に保護してアルコール **24** とし、その S_NAr 反応を行うと、中程度の収率で三環化合物 **25** が得られた。保護基を除去した後、得られた **26** を S_NAr 反応の条件に付すと、低収率ながら五環化合物 **27** を与えた。この **27** の水酸基の酸化、保護基の除去を経て(-)-ダルパノールとし、最後に脱水して(-)-ロテノンの全合成を達成した。

