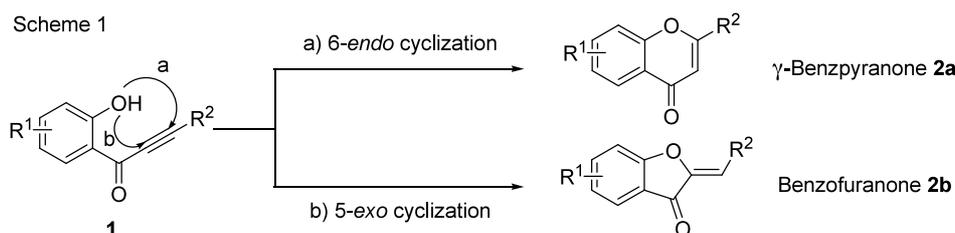


# フラボノイド系天然物類縁体の合成を指向した イノンに対する位置選択的環化反応の開発研究

東北大学大学院薬学研究科

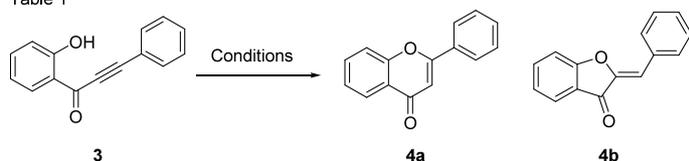
吉田将人, ○藤野雄太, 齋藤虹矢, 土井隆行

フラボノイド類に代表されるように、分子内に  $\gamma$ -ベンゾピラノン構造を持つ天然物には、幅広く有用な生物活性を示すものが数多くある。基本構造である  $\gamma$ -ベンゾピラノン骨格は、現在までに様々な合成法が報告されており、*o*-アルキノイルフェノール **1** から、分子内環化を経て一工程で合成することができる (Scheme 1)。しかし、**1** を出発物質として用いた場合、望む 6-*endo* 環化 (path a) だけではなく、5-*exo* 環化 (path b) も進行する。その結果、一般に反応生成物は **2a** と **2b** の混合物となり、さらにその生成比は反応条件や置換基により影響を受けることが知られている。そこで我々は、**2a** の様々な誘導体の合成に対応できるように置換基の影響を受けない位置選択的な合成法を開発するため、6-*endo* 選択的に環化が進行する反応条件について精査した。



アルキノイルフェノール **3** に対し様々な酸または塩基を作用させ、望む 6-*endo* 環化反応が進行するかを検討した (Table 1)。その結果、1,2-ジクロロエタン溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を用いる酸性条件 (Entry 2)、もしくは DMF 溶媒中ジメチルアミノピリジン (DMAP) を用いる塩基性条件 (Entry 6) において、望む 6-*endo* 環化反応が選択的に進行し、フラボン **4a** のみが良好な収率で得られることを見出した。

Table 1



Entry	Reagent (mol%)	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Ratio of <b>4a</b> : <b>4b</b> <sup>a</sup>	Yield of 6- <i>endo</i> <b>4a</b> (%) <sup>b</sup>
1	Tf <sub>2</sub> NH (100)	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	40	24	>99:<1	5
2	TfOH (100)	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	40	10	>99:<1	80
3	<i>p</i> -TsOH (100)	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	40	24	—	0
4	CSA (100)	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	40	24	—	0
5	DABCO (10)	DMF	30	3	93:7	72
6	DMAP (10)	DMF	30	3	>99:<1	81
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100)	Acetone	reflux	4	87:13	80
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100)	EtOH	rt	4	23:77	18

a) The ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR, b) Isolated yield

さらに、様々な置換基を導入した基質について本反応条件による環化反応を検討した結果、幅広い基質において、置換基に依存することなく望む 6-*endo* 環化が進行し、対応するフラボノイド誘導体を合成することに成功したのであわせて報告する。