

令和 4 年 5 月 21 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15468

研究課題名(和文)新規芳香族求核置換反応を用いる、量供給を可能にしたフラボノイド類の網羅的全合成

研究課題名(英文)Development of comprehensive approach to the synthesis of flavonoid via novel nucleophilic aromatic substitution reaction

研究代表者

繁田 堯 (SHIGETA, TAKASHI)

静岡県立大学・食品栄養科学部・助教

研究者番号：00779225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：フラボノイド類を網羅的に全合成する手法の開発を行った。新たに開発したユニット合成法によって、相対配置の異なるエポキシ体の構築法を確立した。またフッ化ベンゼンとエポキシ体をカップリングさせることでフラバン-3-オールの前駆体を合成した。環化反応では申請者が見出したシリルアミンを添加剤として加える分子内芳香族求核置換(SNAr)反応を用いたところ、フラバン骨格の構築においても収率を向上する効果が見られた。本法はこれまでSNAr反応を利用することが困難だった天然フラノイド類と同様の電子供与基置換パターンを持つフッ化ベンゼンを基質とできることから、効率的なフラボノイド合成が可能となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本法は、SNAr反応が抱える「基質に依存した反応性」を改善する手法である点が学術的に興味深いだけでなく、天然物合成に対してより効率的な合成ルートを開発するための鍵となりうる。天然に存在するフラボノイド類は2万種を超える一方で、ほとんどのフラボノイドはそれぞれの有する機能性が明らかにされていない。フラボノイド類の網羅的な合成法を開発することでライブラリーが構築されれば、機能性解析の研究を進める際に望みの天然物を容易に利用できるようになる。機能性の解析が進むことで食品に含まれるフラボノイド類の健康効果が明らかとなり、食品の新たな付加価値を発掘することや社会の健康増進に寄与することができる。

研究成果の概要(英文)：Natural flavonoids which are multiple electron-donating groups substituted aromatic compounds potent several properties. However, it is difficult that the flavonoid compounds with various substitution pattern are synthesized with uniform method. Comprehensive synthesis is one of the most effective strategy to provide a specific group of natural products from widely usable substrates. Recently novel nucleophilic aromatic substitution reaction (SNAr reaction) was developed in our laboratory. In this study, new SNAr reaction was applied to the synthesis of flavan-3-ol derivatives. Synthetic method of fluorobenzene derivatives (1) and epoxy compounds (2) was developed. Subsequently, cyclization precursors (4) were synthesized from substrates 1 and 2. Furthermore, compounds 5 with flavan-3-ol structure was obtained by developed SNAr reaction.

研究分野：有機化学

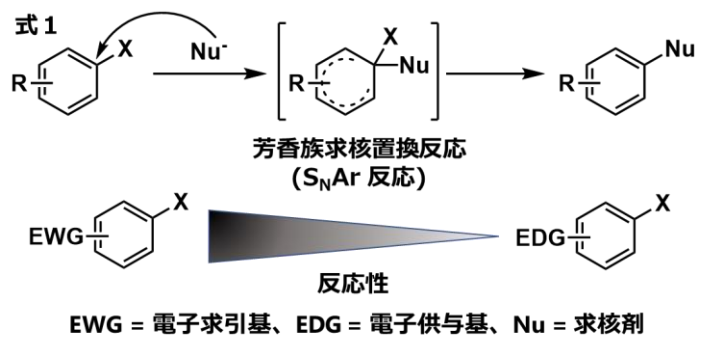
キーワード：芳香族求核置換反応 フラボノイド フラバン-3-オール 電子豊富芳香族 網羅的合成

## 1. 研究開始当初の背景

フラボノイドは食品に含まれるポリフェノールのひとつで、ヒドロキシ基、あるいはアルコキシ基を多数有するフラバン骨格が構造的特徴として挙げられる。本化合物群中には生体調節機能 (第三次機能) を持つ化合物も存在する。このような化合物は特に「機能性成分」と呼ばれる。機能性成分は食品から継続的に摂取されることで、健康の維持や病気の予防に役立つ。現在までに約 2 万種のフラボノイドが同定されてきたが、機能性が解明された化合物は食品中の存在量が多い数種類に限られていた。これは実験的に必要な純度や量を満たし、簡便に利用できるフラボノイドの種類が極めて限定されていることを示す。化合物単体として多種のフラボノイドを大量・安価に利用できる体制を構築することで、*in vitro* / *in vivo* 研究で活用される機会が増加し作用機序の詳細な解明や新たな機能性の発見に繋がる。このような分野間連携の成果によって、機能性表示食品等の登録数や表示される機能性の種類が増加するため、食を通じた健康の維持・増進に貢献できる。

## 2. 研究の目的

芳香族求核置換 ( $S_NAr$ ) 反応は、芳香環上の置換基を求核剤で直接変換できることから、有機合成上重要な反応のひとつである。一般的に  $S_NAr$  反応は基質として用いる芳香族化合物に制約があり、特に求核攻撃を受ける置換基のオルト位もしくはパラ位に電子供与基を有する基質の場合、反応性が著しく減少する (式 1)。

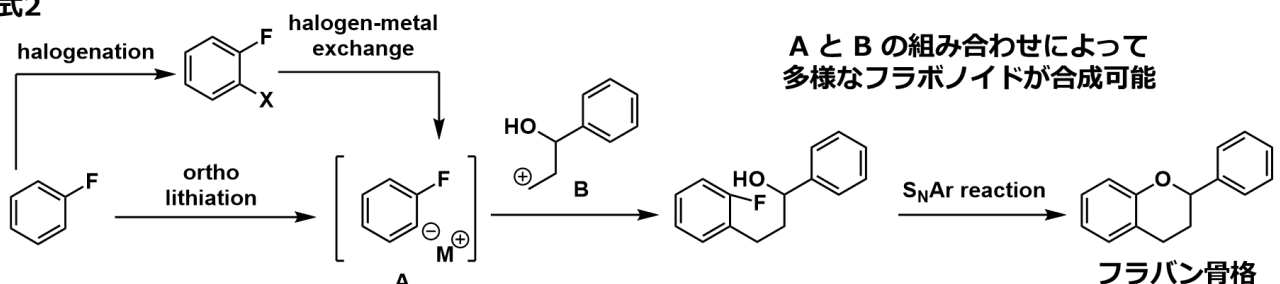


そのため、これまでは基質のデザインと合成戦略によって  $S_NAr$  反応が持つ課題の解決が図られていた。著者は、添加剤としてシリル化試薬を加える新たな  $S_NAr$  反応の開発に成功した。本法ではこれまで利用が難しかった電子豊富な芳香族化合物を  $S_NAr$  反応の基質とすることができる。そこでフラボノイド合成において重要なフラバン骨格の構築が、本法を利用することで効率的に行えるのではないかと考え、網羅的な合成法を開発を目指して研究を開始した。

## 3. 研究の方法

フッ化ベンゼン **1** に対し、オルト位ハロゲン化から続くリチオ化反応、あるいは直接的なオルトリチオ化反応などを経由して中間体 **A** を発生させ、**B** 等価体と反応させることで環化前駆体を合成する。続いて開発した新規  $S_NAr$  反応を用いることで、フラバン骨格を合成することを目的とする (式 2)。フッ化ベンゼンは、フッ素置換基の配向性によりオルト位のアニオン化が簡便に行える。また本法はフッ化

### 式 2

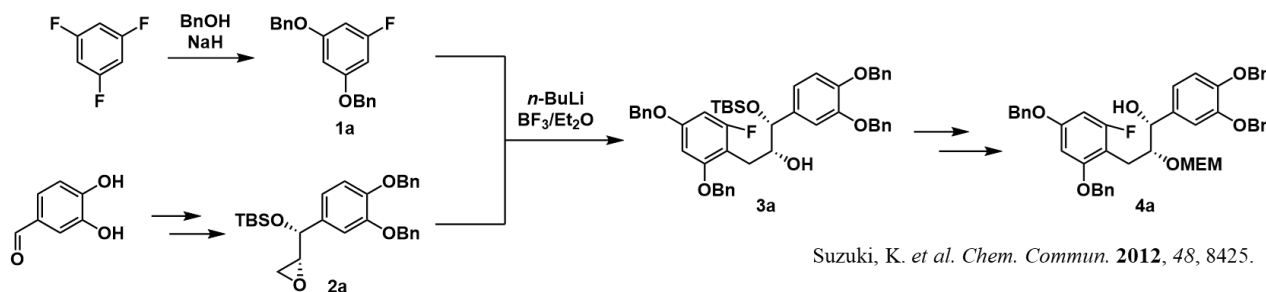


ベンゼンの官能基置換パターンや、**B** 等価体の求電子部位の構造を変更することで、様々なフラボノイドを画一的な方法で合成することができる。また本合成法では、合成を計画するフラボノイドに必要な電子供与性置換基を **A** および **B** にあらかじめ導入した基質を用いることから、フラボノイドの合成に必要な工程数が短い。本研究では **B** の求電子部位がエポキシである化合物 **2** を用いて、カテキンの基本骨格であるフラバン-3-オール合成を行った。

#### 4. 研究成果

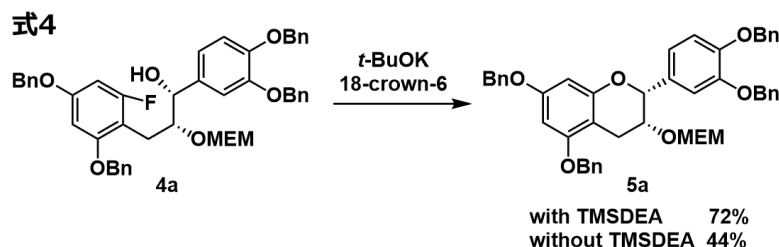
鈴木らは、全合成の後半に  $S_NAr$  を用いる短段階エピカテキンの全合成を報告している。りそこで、鈴木らが合成したフラバン-3-オール環化前駆体を用いて分子内  $S_NAr$  反応の反応性向上効果を確かめた。既知法に従いフッ化ベンゼン **1a** とエポキシ体 **2a** をそれぞれ合成した後、リチオ化によって生じたオルトフルオロフェニルリチウム中に **2a** を加えることで、カップリング体 **3a** を合成した (式 3)。続いて

#### 式3



て官能基の保護・脱保護を行うことで環化前駆体 **4a** を合成し、分子内  $S_NAr$  反応における添加剤の効果を検証した。DMF 溶媒下、環化前駆体 **4a** に *tert*-ブトキシカリウムと 18-クラウン-6 を加えて加熱したところ、環化体 **5a** が 44% の収率で生成した (式 4)。一方で同一条件下に添加剤を加えると、環化体の収率が向上した。上記の実験を通してフラバン-3-オール骨格合成に本法が適用可能であると示唆されたことから、種々の置換パターンを持つ環化前駆体に本反応を用いるべく、フッ化ベンゼン **1** とエポキシ体 **2** の合成を行った。

#### 式4



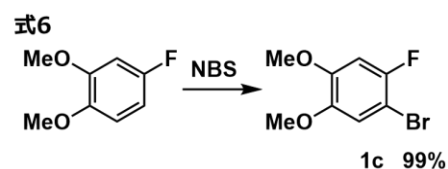
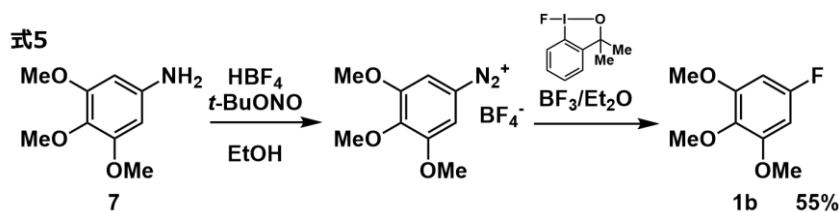
天然に存在するフラバン-3-オールは、ヒドロキシ基の置換パターンが豊富であることから、ヒドロキシ基が置換したフッ化ベンゼンの簡便な合成法の開発はフラボノイド合成法にとって必須事項である。一方ポリヒドロキシフッ化ベンゼンは置換パターンによって市販価格が高額、あるいは入手が困難であることから、合成による基質供給を検討した。フッ化ベンゼン合成の出発原料として、著者は安息香酸誘導体に着目した。安息香酸は豊富な置換パターンを持つモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、トリヒドロキシ体が購入可能となっている。また安息香酸を出発原料に用いた場合、カルボキシル基をクルチウス転位によってアミノ化、続いて Balz-Schiemann 反応を行うことで、カルボキシル基の位置にフッ素基を導入できる。これは基質芳香環の配向性によらないフッ素導入法であることから汎用性が高い合成法となる。ヒドロキシ基の置換パターンが **1a** と異なるフッ化ベンゼンを合成するため、初めに 3,4,5-トリメ

トキシ安息香酸から 3,4,5-トリメトキシアニリン (7) を合成し、アニリンを基質としてフッ素化の反応を行った。エタノール溶媒下、亜硝酸 *tert*-ブチルとテトラフルオロほう酸を用いる条件でジアゾニウム塩を合成後、超原子価ヨウ素を触媒

とする Balz-Schiemann 反応<sup>2)</sup>を行うことでトリメトキシフルオロベンゼン **1b** を合成した (式 5)。

またプロトンの脱離位置が複数あ

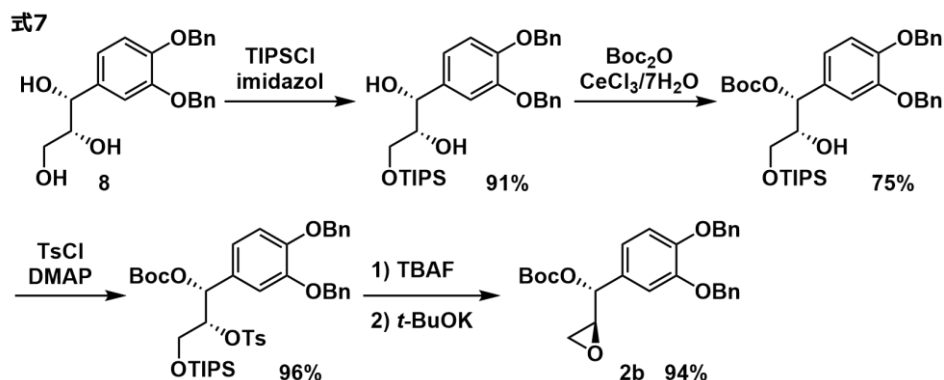
るフッ化ベンゼンではフッ素オルト位にアニオンが生成するよう、オルト位をハロゲン化するため、購入可能な 4-フルオロ-1,2-ジメトキシベンゼンに NBS を作用させ、1-ブロモ-2-フルオロ-3,4-ジメトキシベンゼン (**1c**) を合成した (式 6)。



次に、**2a** のジアステレオマーであるエポキシ体 **2b** の合成を行った (式 7)。**2a** は鈴木らの合成例にないベンズアルデヒド誘導体から 2 工程でアリルアルコールを合成し、Sharpless 不斉ジヒドロキシ化によって不斉点を構築した。**2a** の合成中間体であるトリオール **8** を用いてジアステレオマーである **2b** を合成することは計画の効率化に繋がる。そこで保護基を利用したエポキシ体 **2b** の合成を検討した。

相対配置が定まったトリオール **8** の第 1 級ヒドロキシ基を TIPS 保護し、さらにベンジル位のヒドロキシ基に Boc 保護を行った。

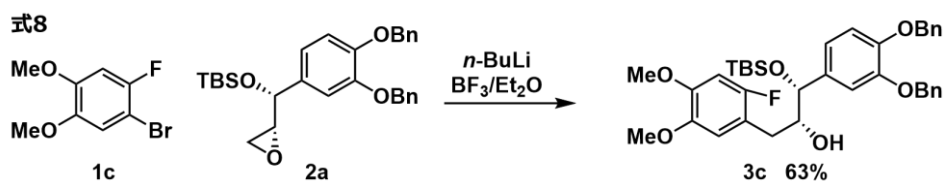
その後、第 2 級ヒドロキシ基をトシル化し、TBAF を用いて TIPS を脱保護、さらに系を塩基性にすることでエポキシ体 **2b** を良好な収率で得ることに成功した。



続いてカップリング反応と分子内  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応を検討した。**2b** を用いた反応では、Boc 基の脱離を伴う副反応が進行し、カップリング体はほとんど得られなかった。**2b** は保護基を Boc からシリル系保護基に変更してカップリング反応の検討を行うことを計画し、現在合成を行っている。**1b** は他の基質に比べて反応性が低く、**2a** とのカップリング反応が進行しなかった。そのため **1b** を用いたカップリングでは TMEDA 等反応性を向上させる添加剤を用いた検討を行う。**1c** と **2a** は良好に反応が進行し、目的のカップリング体 **3b** が得られた (式 8)。

続いて保護基の付け替えを行い、環化前駆体 **4c** を合成した。**4c** を用いて分子内  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応を試みたところ、期待した環化体とは異なる化合物が得られた。現在は保護基の変更を含む  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応

の精査と新たな環化前駆体を合成するための基質合成を進めている。



以上、フラボノイドの網羅的な全合成法を開発するため、フッ化ベンゼン **1** とエポキシ体 **2** の合成法を確立し、組み合わせにより数種のフラバン-3-オール環化前駆体を合成した。また新たに開発した  $S_NAr$  反応を環化前駆体に適用し、添加剤はフラバン-3-オールの骨格構築において反応性の向上に寄与することを明らかにした。一方でフラバン-3-オールの効率的な構築には、 $S_NAr$  反応のさらなる検討を行う必要があることも明らかとなった。これまでに合成した基質は異なるフラボノイドの合成にも利用可能となる他、 $S_NAr$  反応の条件検討で得た知見は今後の合成法確立に役立つ。本研究をさらに進めることでフラボノイドの合成法を確立し、これまでに入手困難だったフラボノイドのライブラリー化を行う。ライブラリーを活用した化合物の供給によって、食品の新たな付加価値や社会の健康増進に繋がるフラボノイド類の機能性解明研究の促進に貢献する。

- 1) Stadlbauer, S.; Ohmori, K.; Hattori, F.; Suzuki, K. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8425–8427.
- 2) Xing, B.; Ni, C.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 9896–9900.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 繁田 堯、鈴木 志帆、村田 菜乃美、権野 有香、小関 稔、川崎 郁勇、江木 正浩
2. 発表標題 電子豊富な芳香族を基質とする分子内芳香族求核置換反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 繁田堯, 鈴木志帆, 村田菜乃美, 権野有香, 小関稔, 川崎郁勇, 江木正浩
2. 発表標題 シリルアミンによる芳香族求核置換反応の活性化効果
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------