

7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラバンの ラセミ体の合成

川崎医科大学 生化学教室

原野 昭雄

(昭和52年9月27日受理)

Synthesis of racemic 7, 2', 3', 4'-tetramethoxyisoflavane

Teruo HARANO

Department of Biochemistry, Kawasaki Medical School

Kurashiki 701-01, Japan.

(Received on Sept. 27, 1977)

2-オキシ-4-メトキシフェニル 2,3,4-トリメトキシベンジル ケトン (V) をオルトギ酸エチルで閉環反応を行い 7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラボン (III) を得た。III は水素化ホウ素ナトリウムの還元で相当するイソフラバン-4-オール (VI) に変えられ、これはまた Jones 試薬でイソフラバン-4-オン (VII) に酸化された。VI は塩酸処理により脱水反応を受けイソフラブ-3-エン (VIII) となり、接触還元によって目的とする 7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラバン (IV) のラセミ体を得た。

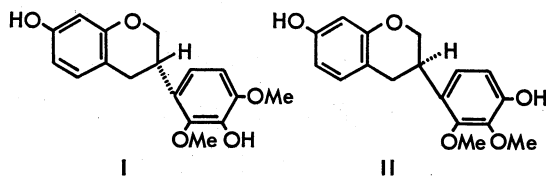
IV の紫外および赤外吸収スペクトルは天然から単離された laxifloran のジメチルエーテル体のそれとよく一致した。

The cyclization of 2-hydroxy-4-methoxyphenyl 2,3,4-trimethoxybenzyl ketone (V) with ethyl orthoformate gave 7,2',3',4'-tetramethoxyisoflavone (III). III was converted by reduction with sodium borohydride to a corresponding isoflavan-4-ol (VI), which was derived to isoflavan-4-one (VII) by oxidation with Jones reagent. Dehydration of VI with hydrochloric acid afforded isoflav-3-ene (VIII). By the catalytic hydrogenation of VIII, 7,2',3',4'-tetramethoxyisoflavane (IV) was obtained as racemate.

The ultraviolet and infrared spectra of IV were identical with those of dimethyl ether of laxifloran.

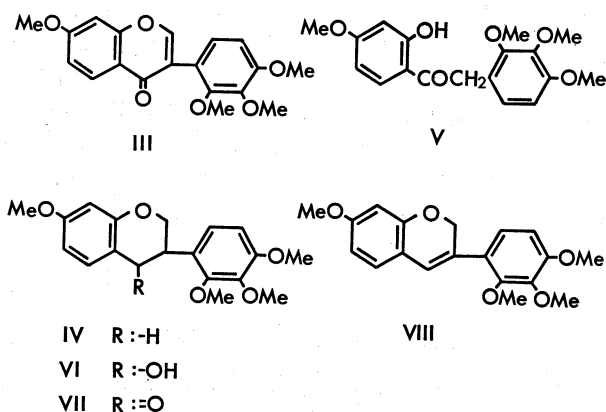
天然産イソフラボンは数多く知られているが、イソフラバンはまだ多くは知られていない。中でも C 環がピロガロール型に酸素置換基 (水酸基またはメトキシ基) が導入されたようなイソフラバンは特異的で *Dalbergia variabilis* や *Marchaerium* 種から Duartin や Mucronulatol¹⁾ および *Lonchocarpus laxiflorus* から Laxifloran²⁾ が単離されている。Mucronulatol および Laxifloran の化学構造は I および II で示され、水酸基とメトキシ基の配置を

異にし、特に注目される差異はC₃位の絶対配置を異にするところである。Duartin は I と同様の置換基配置をもつほか A 環の 8-位にさらにメトキシ基が結合したものである。I, II のジ



メチル誘導体は 3 位の立体配置が異なるのみであるので、類似置換基配置をもつイソフラボン、7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラボン (III)³⁾ からラセミ体である 7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラバン (IV) を合成し、紫外および赤外吸収スペクトルを測定し、Laxfloran (II) のジメチル誘導体の文献値²⁾と比較してみた。

レゾルシンと 2,3,4-トリメトキシフェニルアセトニトリルの Hoesch 反応により得た 2,4-ジオキシフェニル 2,3,4-トリメトキシベンジル ケトン³⁾ を炭酸カリウムの存在下にアセトン中でヨウ化メチルでメチル化を行い 2-オキシ-4-メトキシフェニル 2,3,4-トリメトキシベンジル ケトン (V) (mp 75~77°C) に誘導した。V をオルトギ酸エチルとピリジンで加熱還流すると容易に閉環反応が起ってイソフラボン (III) (mp 164~165°C) の無色の結晶を得た。III の融点および赤外吸収スペクトルは文献値とよく一致している³⁾。イソフラボン類のような α , β -不飽和ケトンの水素化ホウ素ナトリウムによる還元反応はカルボニル基の還元と同時に不飽和結合をも還元する⁴⁾ ことから、III をエタノール-ジオキサソに溶解し、水素化ホウ素ナトリウムで処理すると相当するアルコールであるイソフラバン-4-オール (VI) (mp 135~137°C) を得ることができた。VI の赤外吸収スペクトルは III の γ -ピロンにもとづく 1645cm⁻¹ の吸収は消失し、新たに 3530 cm⁻¹ に水酸基にもとづく吸収がみられ、紫外吸収スペクトルではベンゼノイド吸収が 280 nm 付近に現われた (Fig. 1)。VI のピリジン-無水酢酸によるアセチル化は



モノアセタート (mp 129~130°C) を与え、クロム酸による酸化はカルボニル化合物であるイソフラバノン (VII) (mp 138.5~139.5°C) を与える。この赤外吸収スペクトルは特徴的なケトン

吸収を 1680 cm^{-1} に示すとともに紫外吸収スペクトルでは 271 nm のベンゼノイド吸収のほか、 310 nm にフェニルケトンにもとずくとみられる吸収が観察された。また nmr スペクトルでは C_5 -位水素のシグナルの低磁場シフトが観察されることから C_4 -位水酸基のカルボニル基への酸化が考えられる。VI のメタノール-塩酸による処理は容易に脱水反応を起し、無色結晶の VIII (mp $100.5\sim 102^\circ\text{C}$) を得た。VIII の紫外吸収スペクトルは VI で観察された 280 nm 付近の吸収はなく 320 nm 付近への吸収極大値のシフトがみられ、新しく二重結合が生成し A-C 環の共役系の形成が考えられる。また、nmr スペクトルは C_2 -位のメチレン基にもとづくシグナルが 4.98 ppm に観察され、 C_4 -位のオレフィン性水素のシグナルが 6.66 ppm に観察され VIII はイソフラバン-3-エンであることを支持する。この容易な脱水反応は VI の生成の際、3-位フェニル基はエクアトリアル配位に、4-位水酸基は不安定なアキシャル配位に配向⁵⁾したイソフラバン-3-オールが生成したため、3,4-位のアキシャル水素と水酸基との間で容易にトランス脱離が起ったものと考えられる。VIII の 3,4-位間の二重結合を還元すると Mucronulatol (I) および Laxifloran

(II) のジメチルエーテルと同様の構造物質に誘導できるはずである。VIII を酢酸中 5% パラジウム-炭素を触媒に室温、1 気圧のもとで水素添加して IV (mp $75.5\sim 77.5^\circ\text{C}$) を得た。IV の赤外吸収スペクトルは $1615, 1595, 1585, 1500\text{ cm}^{-1}$ にそれぞれフェニル基にもとずく吸収がみられ、紫外吸収スペクトルでは吸収極大値 $280, \text{ および } 288\text{ nm}$ が観察されベンゼノイド吸

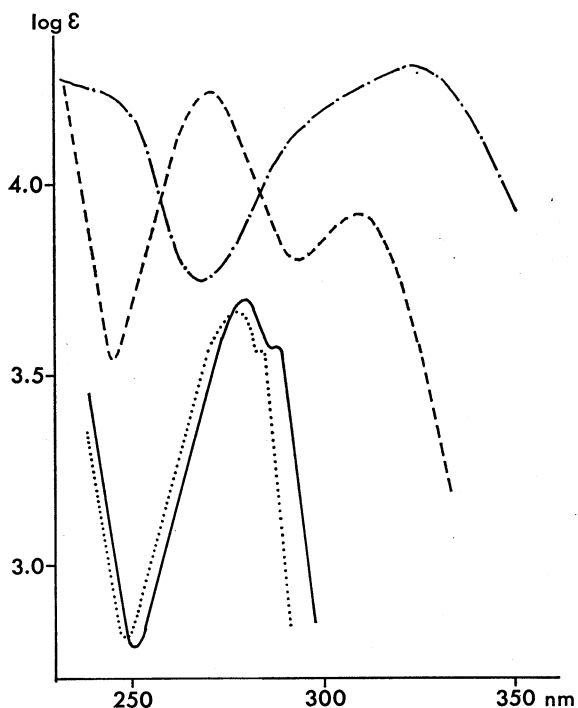


Fig. 1 紫外吸収スペクトル, エタノール中 Cary Model 118 で測定。IV (—), VI (.....), VII (---), VIII (-.-.-)。

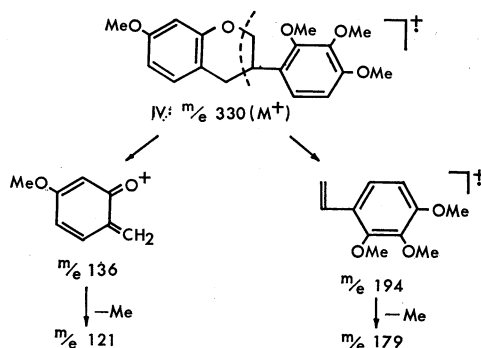


Fig. 2 マススペクトルのフラグメントパターン, Hitachi Mass Spectrometer Model RMU-6 MG, イオン化エネルギー: 70 eV , 測定温度: 220°C , 直接導入法で測定。

収と考えられ、これら値はⅡのジメチルエーテル体の文献値²⁾とよく一致している。nmr スペクトルは2.7~4.5 ppm 間にメチレン、メチン基水素のシグナルが観察される。また、マススペクトル (Fig. 2) は親イオンが m/e 330 にみられ、さらにフラグメントイオンが m/e 194, 179, 136, 121 にそれぞれ観察されⅣの化学構造は7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラバンであることを支持する。しかしながら、融点 (文献値 65~67°C) においては差異がみられ約 10°C 高い値を示した。これは本合成により得られたイソフラバン (Ⅳ) はラセミ体であり文献の化合物は活性体であるためと考えられる。

実験の部

融点測定は柳本製マイクロ融点測定器で行い、その値は未補正值である。紫外吸収スペクトルは Carry Model 118, エタノール中で測定し、赤外吸収スペクトルは Hitachi Spectrometer Model 285, 流動パラフィン法で測定した。nmr スペクトルは重水素化クロロホルム中、テトラメチルシランを内部基準に用い Hitachi Perkin-Elmer Spectrometer (60 MHz) で測定した (δ -値)。マススペクトルは Hitachi Mass Spectrometer Model RMU-6 MG, 測定温度 220°C, イオン化エネルギー 70eV, 直接導入法で測定した。

2-オキシ-4-メトキシフェニル 2,3,4-トリメトキシベンジル ケトン (Ⅴ)。2,4-ジオキシフェニル 2,3,4-トリメトキシベンジル ケトン (1.0 g) をアセトン (30 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (3.0 g), ヨウ化メチル (1 ml) を加えて温浴上で3時間加熱還流した。無機塩類をロ別, ロ液を濃縮, 少量の水を加えて結晶を析出させた。結晶ロ集後, メタノールから再結晶し, 融点 75~77°C の無色プリズム状結晶, 0.9 g を得た。塩化鉄 (Ⅱ) 反応で赤褐色を呈する。

7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラボン (Ⅲ)。Ⅳ (1.0 g) をピリジン (15 ml) に溶解し, オルトギ酸エチル (1.5 ml), ピペリジン (0.5 ml) を加えて6時間油浴上で加熱還流した。冷却後, 2N-塩酸 (約 300 ml) にそそぎ, 生成した沈殿をロ集し, 水洗後メタノールから再結晶し, mp 164~165°C (文献値³⁾ mp 163~164°C) のⅢ, 無色プリズム状結晶, 0.9 g を得た。赤外吸収スペクトル: 1645 cm^{-1} (ν -ピロン)。nmr スペクトル* (ppm): 3.79 s (3H), 3.88 s (6H) (メトキシ基), 6.67 d (1H, $J=8$ Hz), 8.83 (1H), 6.91 q (1H, $J=9, 2$ Hz), 7.03 d (1H, $J=9$ Hz), 8.15 d (1H, $J=8$ Hz) (芳香族水素), 7.85 s (1H) (C_2 -水素)。

7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラバン-4-オール (Ⅵ)。Ⅲ (1.08 g) をジオキサソ-エタノール (1:1 by Vol., 20 ml) に溶解し, 水素化ホウ素ナトリウム (1.0 g) を加え, 60°C の温浴中に30分加熱したのち, 1夜室温に放置した。少量の塩酸を加え, 生成した沈殿をロ集, 水洗後メタノールから再結晶し, mp 135~137°C のⅥ, 無色粉末状結晶, 0.79 g を得た。赤外吸収スペクトル: 3530 (水酸基), 1620, 1585 cm^{-1} (フェニール)。紫外吸収スペクトル λ_{max} nm (log ϵ): 278 (3.66), 284 (3.56)。nmr スペクトル (ppm): 3.72 s (3H), 3.80 s (3H), 3.83 s (6H) (メトキシ基), 6.38 s (1H), 6.45 g (1H, $J=9, 2$ Hz), 5.56 d (1H,

J=9 Hz), 6.80 d (1H, J=9 Hz), 7.12 d (1H, J=8 Hz) (芳香族水素), 1.83 (水酸基), 3.3~4.7 (脂肪族水素)。マススペクトル (m/e) : 346 (M⁺), 328, 313, 194, 179, 152, 151。

分析値 : C, 66.13% H, 6.46%

C₁₉H₂₂O₆ としての計算値 C, 65.88% H, 6.40%

VIのアセタート。VI (100 mg) をピリジン (5 ml) に溶解し, 無水酢酸 (1.0 ml) を加え室温に1夜放置し, 氷水中に注ぎ, 生成した沈殿をロ集, メタノールから再結晶し, mp 129~130°C のモノアセタート, 無色プリズム状結晶 80 mg を得た。赤外吸収スペクトル : 1740 (カルボニル), 1620, 1605, 1585 (フェニール)。紫外吸収スペクトル λ_{max} nm (log ε) : 279 (3.66), 284.5 (3.58)。nmr スペクトル (ppm) : 3.71 s (3H), 3.78 s (3H), 3.80 s (3H), 3.87 s (3H) (メトキシ基), 1.83 s (3H) (アセトキシ基), 6.00 bd (1H, J=3 Hz) (C₄-H) ; 6.36 s (1H), 6.45 q (1H, J=8, 2 Hz), 6.50 d (1H, J=9 Hz), 6.67 d (1H, J=9 Hz), 7.18 d (1H, J=9 Hz) (芳香族水素), 3.2~4.7 (脂肪族水素)。マススペクトル (m/e) : 388(M⁺), 328, 313, 297, 194, 179。

分析値 C, 64.59% H, 6.17%

C₂₁H₂₄O₇ としての計算値 C, 64.94% H, 6.23%

7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラバン-4-オン (VII)。VI (70 mg) をアセトン (5 ml) に溶解し, 氷冷下にクロム酸溶液 (無水クロム酸 6.7 g を希硫酸 25 ml に溶解し水で 100 ml にして調製した溶液) をかきまぜながら少量ずつ滴下, 反応液がクロム酸のこげ色を呈するようになるまで加える (約 0.5 ml)。少量のエタノール, さらに水を加え沈殿を生成させる。沈殿をロ集, メタノールから再結晶し, mp 138.5~139.5°C のVII, 無色板状結晶, 50 mg を得た。赤外吸収スペクトル : 1680 (カルボニル), 1610, 1570 cm⁻¹ (フェニル)。紫外吸収スペクトル λ_{max} nm (log ε) : 271 (4.24), 310 (3.92)。nmr スペクトル (ppm) : 3.82 s (12H) (メトキシ基), 6.45 q (1H, J=8, 2 Hz), 6.55 d (1H, J=8 Hz), 6.62 s (1H), 6.76 d (1H, J=8 Hz), 7.86 d (1H, J=8 Hz) (芳香族水素), 3.7~4.7 (脂肪族水素)。マススペクトル (m/e) : 344 (M⁺), 194, 179, 151。

分析値 C, 65.99% H, 6.02%

C₉H₂₀O₆ としての計算値 C, 66.27% H, 5.85%

7,2',3',4'-テトラメトキシイソフラブ-3-エン (VIII)。VI (200 mg) を 10 ml のメタノールに溶解し, 2N 塩酸 (1 ml) を加えて室温に1夜置いた。多量の水を加えて沈殿を生成し, 沈殿をロ集, メタノールから再結晶し, mp 100.5~102°C のVIII, 無色針状結晶, 160 mg を得た。赤外吸収スペクトル : 1610, 1570, 1500 cm⁻¹ (フェニル)。紫外吸収スペクトル λ_{max} nm (log ε) : 219 (4.44), 323 (4.31)。nmr スペクトル (ppm) : 3.75 s (3H), 3.80 s (3H), 3.83 s (3H), 3.85 s (3H) (メトキシ基), 4.98 d (2H, J=1 Hz) (C₂-メチレン基), 6.43 q (1H, J=8, 2 Hz), 6.47 d (1H, J=8 Hz), 6.50 d (1H, J=1 Hz), 6.92 s (1H, J=9

Hz), 6.94 d (1 H, J=9 Hz)(芳香族水素), 6.66 s (1 H)(C₄-水素)。マススペクトル (m/e), 328 (M⁺), 313, 297, 271, 199, 161。

分析値 C, 69.53% H, 6.15%

C₁₉H₂₀O₅ としての計算値 C, 69.50% H, 6.14%

7,2',3',4'-テトラメトキシソフラバン (IV)。VIII (100 mg) を氷酢酸 (10 ml) に溶解し, 5%パラジウム-炭素 (20 mg) を加えて室温で水素化を行った。7 ml の水素を吸収したところで反応を止め, 触媒を口別, 口液を濃縮, 少量の水を加えて結晶を析出させた。結晶を口集, メタノールから再結晶して mp 75.5~77.5°C のIV, 無色プリズム状結晶, 70 mg を得た。赤外吸収スペクトル: 1615, 1595, 1585, 1500 cm⁻¹ (フェニル)。紫外吸収スペクトル λ_{max} nm (log ε): 280 (3.58)。nmr スペクトル (ppm): 3.70 s (3H), 3.79 s (3H), 3.82 s (3H), 3.85 s (3H)(メトキシ基), 6.34 s (1H), 6.41 q (1H, J=8, 2 Hz), 6.55 d (1H, J=9 Hz), 6.58 d (1H, J=9 Hz), 6.90 d (1H, J=9 Hz)(芳香族水素), 2.8-4.4 (脂肪族水素)。マススペクトル(m/e): 330 (M⁺), 194, 179, 136, 121。

分析値 C, 69.24% H, 6.71%

C₁₉H₂₂O₅ としての計算値 C, 69.07% H, 6.71%

* nmr スペクトルの s, d, q はそれぞれ singlet, doublet, quartet を意味する。

文 献

- 1) K. Kurosawa, W. D. Ollis, B. T. Redman and I. O. Sutherland, *Chem. Commun.*, **1968**, 1263; *Chem. Commun.*, **1968**, 1265.
- 2) A. Pelter and P. I. Amenechi, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 887.
- 3) 福井憲二, 中山充, 江藤夏雄, *日化誌*, **84**, 752 (1963).
- 4) M. Miyano and M. Matsui, *Bull. Agr. Chem. Soc.*, **22**, 128 (1958); *Chem. Ber.*, **91**, 2044 (1958).
- 5) L. Ramachandra Row, A. S. R. Anjaneyulu and C. Sri Krishna, *Curr. Sci.*, **32**, 67 (1963).