〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
104 (12) 1306—1308 (1984)

フラボン誘導体の合成研究 (第 10 報¹⁾) 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
を用いた 2'-Hydroxychalcone 類の脱水素化

田中稔幸,*岩嶋 浄, 松浦 信

岐阜薬科大学

Synthetic Studies of the Flavone Derivatives. X.¹⁾ The Use of
2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone in the
Dehydrogenation of 2'-Hydroxychalcones

TOSHIYUKI TANAKA,* KIYOSHI IWASHIMA, and SHIN MATSUURA

Gifu College of Pharmacy, 6-1, Mitahora-Higashi 5 chome, Gifu, 502, Japan

(Received July 4, 1984)

A new preparation of flavones was discussed. Dehydrogenation of some 2'-hydroxychalcones with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) in boiling dioxane furnished the corresponding flavones and small amount of aurones.

Keywords—2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ); 2'-hydroxychalcone; polymethoxyflavone; polybenzyloxyflavone; aurone

著者の 1 人松浦らは、数種のフラバノンを乾燥 ジオキサン中、2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) と煮沸することにより短時間で、ほぼ定量的に対応するフラボンへ酸化する方法を報告した。²⁾ 今回は種々の 2'-hydroxychalcone 類に本酸化反応を行い、1 工程でフラボンへ変換することができたので報告する。

実験ではまずモデル化合物として 2'-hydroxy-4-methoxychalcone³⁾ (I) を使い、溶媒及び DDQ 量の検討を行った。DDQ 酸化の溶媒として繁用されるベンゼン及びジオキサン中で、I を等モルの DDQ とともに煮沸すると、ベンゼン場合は全く変化しなかったが、ジオキサンを用いた場合、2 種の生成物 IX 及び XVI を得た。IX は無色針状晶 (mp 152—154°C) で Mg-HCl 反応陽性であること、さらにスペクトルデーターより 4'-methoxyflavone⁴⁾ と推定され、4'-methoxyflavanone より合成した標品との比較によって同定した。XVI は黄色針状晶 (mp 134°C) で、Mg-HCl 反応陰性であること及びスペクトルデーターから、4'-methoxyaurone と推定され、別途合成した標品との比較により同定した。以上のように 2'-hydroxychalcone をジオキサン中 DDQ 酸化すると、flavone と aurone が生成することが判明したので、次に DDQ の量について検討を行った。I に対して等モルの DDQ を用い 30 時間煮沸した場合、IX 及び XVI の収率はそれぞれ 27.3%、18.9% となり、薄層クロマトグラフィー (TLC) 上で原料カルコンがかなり残っていることが認められた。さらに析出した DDQ 還元体の量から、用いた DDQ がほとんど消失しており、DDQ を増量する必要があると考えられた。そこで種々 DDQ の量を検討し、2'-hydroxychalcone の 2 倍量を用いることにした。この条件で I を酸化すると、12 時間で原料カルコンはほとんど消失し、IX の収率も 60% となった。以上のように、2'-hydroxychalcone を 2 倍モルの DDQ とともに乾燥ジオキサン中で煮沸することにより、好収率で対応するフラボンが得られることが判明したので、本反応を数種の天然フラボンの合成に応用した。まず 2 種のポリメトキシカルコン、2'-hydroxy-4,4',6'-trimethoxychalcone⁵⁾ (II: mp 107—109°C) 及び 2'-hydroxy-3,4,4',6'-tetramethoxychalcone⁶⁾ (III: mp 152—154°C) からは、Table I に示す収率で、5,7,4'-trimethoxyflavone⁸⁾ 及び 5,7,3',4'-tetramethoxyflavone⁹⁾ が得られた。次に、天然型フラボンの多くは数個の遊離水酸基を有するので、これらフラボンの合成に本酸化反応を適用する目的で、2' 位以外の水酸基をベンジル基ないしはイソプロピル基で保護した 5 種のカルコン; 2'-hydroxy-4,4',6'-tribenzyloxychalcone (IV), 2'-hydroxy-3-methoxy-4,4',6'-tribenzyloxychalcone (V), 2'-hydroxy-3,4,4',6'-te-

Chart 1

trabenzyloxychalcone (VI), 2'-hydroxy-5'-methoxy-4,4',6'-triisopropoxychalcone⁷⁾ (VII) 及び 2'-hydroxy-5'-methoxy-2,4',6'-triisopropoxychalcone⁷⁾ (VIII) について反応を行い Table I のような結果を得た。

IV—VI より得られた benzyloxyflavone X, XI, 及び XII は脱ベンジルをして、それぞれ標品の apigenin¹⁰⁾ (XIII), chrysoeriol¹⁰⁾ (XIV) 及び luteolin¹⁰⁾ (XV) と比較同定した。以上カルコンの酸化過程においては、ベンジル基やイソプロピル基の脱離は起こらず、本反応は天然フラボン合成に非常に有用であると考えられる。特に IV—VI のような poly-benzyloxychalcone 類はエタノールに難溶で、エタノール・リン酸によるフラノンへの異性化が起こらず、したがってカルコン経路によるポリヒドロキシフラボンが得にくいことを考えると本反応の利用価値は高いものとする。なおすべての水酸基を保護しないポリヒドロキシカルコン類においても酸化反応が進行すれば一挙にヒドロキシフラボン類が得られると考え、数種のヒドロキシカルコン、例えば 2,4,4'-trihydroxychalcone, 2,2',4-trihydroxychalcone について反応を行ったがほとんど原料回収に終わり成功しなかった。

以上のように、置換基の種類や置換様式の違いによって収率に変動はあるが、ジオキサン中 DDQ を用いることによって 2'-hydroxy-chalcone 類から一挙にフラボンを合成する方法が確立できた。本反応に類似した反応として、LiPdCl₄ を用いる方法¹¹⁾ SeO₂ を用いる方法¹²⁾があるが、適用範囲などから考えて、本反応が有用なフラボン合成法の 1 つになりうると考える。

実験の部¹⁴⁾

2'-Hydroxy-4-methoxychalcone (I) の DDQ 酸化 I (2.0 g, 0.008 mol) 及び DDQ (1.8 g, 0.008 mol) を乾燥ジオキサン 80 ml 中で 30 時間煮沸する。反応混合物から未反応原料とともに IX 及び XVI を得た。IX: mp 152—154°C (MeOH) 無色針状晶 (収量 0.54 g)。Mg-HCl 反応陽性。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s, OCH₃), 6.69 (1H, s, H-3), 6.97 (2H, d, $J=9$ Hz, H-3', 5'), 7.83 (2H, d, $J=9$ Hz, H-2', 6'), 7.34—8.25 (4H, m, H-5, 6, 7, 8)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 256, 318。IX は 4'-methoxyflavone と一致。XVI: mp 134°C (MeOH) 黄色針状晶 (収量 0.37 g)。Mg-HCl 反応陰性。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.80 (3H, s, OCH₃), 6.80 (1H, s, H-8), 6.90 (2H, d, $J=9$ Hz, H-3', 5'), 7.80 (2H, d, $J=9$ Hz, H-2', 6'), 7.40 (4H, m, H-4, 5, 6, 7)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 257, 342, 400。XVI は文献¹³⁾に準じて合成した 4'-methoxyaurone と一致。

2'-Hydroxychalcone の DDQ 酸化一般法 カルコン (0.001 mol) 及び DDQ (0.002 mol) を乾燥ジオキサン 10 ml 中で加熱還流し、TLC 上でカルコンの消失を確認する。反応液は放冷後析出した DDQ の還元体を除去し、母液は減圧下ジオキサンを溜去する。残留物についてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、フラ

ボン及びオーロンを得る。

5,7,4'-Tribenzyloxyflavone (X) の合成 2-Hydroxy-4,6-dibenzyloxyacetophenone (1.05 g: mp 87—90°C) と 4-benzyloxybenzaldehyde (0.7 g: mp 87°C) を KOH-EtOH 中で縮合させる。その際、適量のジオキサンを加えて原料を完全に溶解させる。一夜放置後、反応液を塩酸酸性とし、2'-hydroxy-4,4',6'-tribenzyloxychalcone (IV) を得た。mp 133°C (EtOAc) 黄色針状晶 (収量 1.2 g)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.08 (2H, s, OCH₂C₆H₅), 5.10 (4H, s, 2×OCH₂C₆H₅), 6.18, 6.25 (2H, each d, J=3 Hz, H-3',5'), 6.80 (2H, d, J=8 Hz, H-3, 5), 7.05 (2H, d, J=8 Hz, H-2, 6), 7.43 (15 H, br s, 3×C₆H₅), 7.76 (2H, s, H-α, β), 14.70 (1H, s, OH)。IV (0.75 g) を一般法に従い DDQ 酸化し、5,7,4'-tribenzyloxyflavone (X) を得た。mp 155—156°C (EtOAc) 無色針状晶 (収量 0.51 g)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.13 (4H, s, 2×OCH₂C₆H₅), 5.23 (2H, s, OCH₂C₆H₅), 6.48 (1H, d, J=2.7 Hz, H-6), 6.56 (1H, s, H-3), 6.63 (1H, d, J=2.7 Hz, H-8), 7.05 (2H, d, J=9 Hz, H-3',5'), 7.40 (15H, br s, 3×C₆H₅), 7.80 (2H, d, J=9 Hz, H-2',6')。X は接触還元法により脱ベンジル化し、得られた化合物は、融点, TLC で apigenin (XIII) と完全に一致した。

3'-Methoxy-5,7,4'-tribenzyloxyflavone (XI) の合成 2'-Hydroxy-4,6-dibenzyloxyacetophenone (1.05 g) と 4-benzyloxy-3-methoxybenzaldehyde (0.8 g) を IV に準じて縮合させ、2'-hydroxy-3-methoxy-4,4',6'-tribenzyloxychalcone (V) を得た。mp 141—143°C (EtOAc) 黄色針状晶 (収量 1.05 g)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.68 (3H, s, OCH₃), 5.08 (4H, s, 2×OCH₂C₆H₅), 5.20 (2H, s, OCH₂C₆H₅), 6.12, 6.23 (2H, each d, J=2.8 Hz, H-3',5'), 6.65—6.85 (3H, m, H-2, 5, 6), 7.18—7.55 (15H, m, 3×C₆H₅), 7.73 (2H, s, H-α, β), 14.48 (1H, s, OH)。V を一般法に従って DDQ 酸化し、3'-methoxy-5,7,4'-tribenzyloxyflavone (XI) を得た。mp 141—143°C (EtOAc) 淡黄色粉末 (収量 0.58 g)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.93 (3H, s, OCH₃), 5.07 (2H, s, OCH₂C₆H₅), 5.18 (4H, s, 2×OCH₂C₆H₅), 6.43 (1H, d, J=2.5 Hz, H-6), 6.54 (1H, s, H-3), 6.60 (1H, d, J=2.5 Hz, H-8), 6.93—7.60 (18H, m, 3×C₆H₅, H-2',5',6')。XI の脱ベンジル物は、融点, TLC において chrysoeriol (XIV) と完全に一致した。

5,7,3',4'-Tetramethoxyflavone (XII) の合成 2'-Hydroxy-4,6-dibenzyloxyacetophenone (1.05 g) と 3,4-dibenzyloxybenzaldehyde (1.05 g) を IV に準じて縮合させ、2'-hydroxy-3,4,4',6'-terabenzyloxychalcone (VI) を得た。mp 136°C (EtOAc) 淡黄色針状晶 (収量 1.35 g)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.92, 5.20 (4H, each s, 2×OCH₂C₆H₅), 5.10 (4H, s, 2×OCH₂C₆H₅), 6.15, 6.22 (2H, each d, J=3 Hz, H-3',5'), 6.79—7.90 (23H, m, H-2',5',6', 4×C₆H₅), 7.70 (2H, s, H-α, β), 14.22 (1H, s, OH)。VI を一般法に従い DDQ 酸化して、5,7,3',4'-tetramethoxyflavone (XII) を得た。mp 164°C (EtOAc) 無色粉末 (収量 0.61 g)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.10 (2H, s, OCH₂C₆H₅), 5.20 (6H, s, 3×OCH₂C₆H₅), 6.45 (1H, d, J=2.1 Hz, H-6), 6.50 (1H, s, H-3), 6.51 (1H, d, J=2.1 Hz, H-8), 7.10—7.50 (23H, m, H-2',5',6', 3×C₆H₅)。XII の脱ベンジル化物は、融点, TLC において luteolin (XV) と完全に一致した。

引用文献及び注

- 1) 第 9 報: 飯沼宗和, 松浦 信, 浅井藤雄, 日本生薬学会第 28 回年会 (東京, 1979) 講演要旨集, p. 23.
- 2) S. Matsuura, M. Iinuma, K. Ishikawa, K. Kagei, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 305 (1978).
- 3) G. Bargillini, L. Monti, *Gazz. Chim. Ital.*, **44**, 25 (1914).
- 4) L. Reichel, H. G. Hennig, *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **621**, 72 (1959).
- 5) 篠田淳三, 佐藤大助, *薬誌*, **50**, 265 (1930).
- 6) C. F. H. Allen, F. E. Massey, R. V. V. Nicolls, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 679 (1937).
- 7) 飯沼宗和, 田中稔幸, 岩嶋 浄, 松浦 信, *薬誌*, **104**, 691 (1984).
- 8) M. Iinuma, S. Matsuura, K. Kuroguchi, T. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 717 (1980).
- 9) C. Chen, Y. Chen, H. Hsu, Y. Chen, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 166 (1984).
- 10) 松浦 信, 田中次男, 飯沼宗和, 田中稔幸, 氷室信男, *薬誌*, **103**, 997 (1983).
- 11) A. Kasahara, T. Izumi, M. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 2526 (1974).
- 12) S. Matsuura, T. Kunii, A. Matsuura, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2527 (1973).
- 13) P. Friedlaender, J. Neudouff, *Chem. Ber.*, **30**, 1080 (1886).
- 14) 融点は Büchi 融点測定器で測定 (未補正)。UV は日立分光光度計 323 型, ¹H-NMR は Hitachi R-20B 型 (60 MHz) (内部標準: TMS) で測定。