

Sodium Santonate の接触還元による新カルボン酸生成の 反応機構；ジヒドロサントニンから新カルボン酸の合成

軽部 昭夫・伊藤 恵

Formation Mechanism of a New Carboxylic Acid by Catalytic Hydrogenation of Sodium Santoniate ; Synthesis of a New Carboxylic Acid from Dihydrosantonin

Akio KARUBE and Megumi ITO

(1992年10月30日受理)

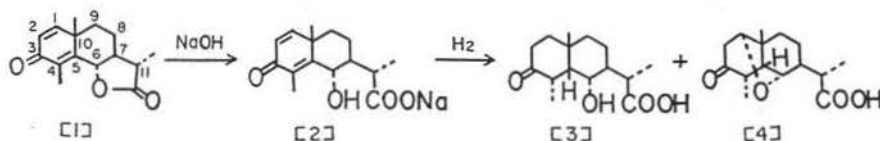
In the catalytic hydrogenation of sodium santoniate [2], we found that a new carboxylic acid [4] was obtained with hydroxylic acid [3] in the presence of excess sodium hydroxide. The formation mechanism of [4] was predicted by MM2 calculation. Its mechanism was confirmed by the synthetic experiment of dihydrosantonin [7].

1. 緒 言

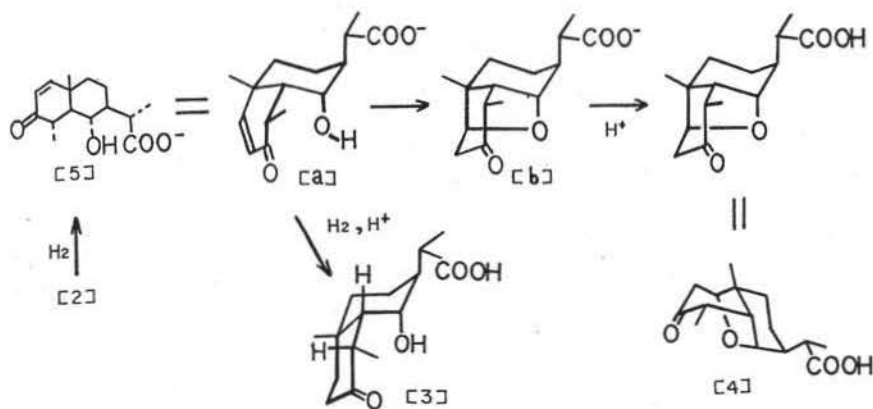
著者はサントニン [1] の水酸化ナトリウム溶液の接触還元で、アルカリ濃度を増すことによりヒドロキシルカルボン酸 [3] のほかに分子内エーテル結合を含む3環性の新カルボン酸 [4] が得られることを報告した¹⁾。[4]の生成は sodium santoniate [2] に水素が1モル付加した後6ヒドロキシル基がヒドロキシルアニオンとなってC-1位を攻撃したものと推定されるが、通常の接触還元では4置換オレフィンよりも2置換オレフィンに水素付加が容易に起こるので、4,5位に二重結合を残して1,2位に水素付加が起こることになり、この状態でエーテル環を形成することは困難である。そこで [2] に水素が1モル付加した2種類の中間体について、それぞれ最も安定な立体配座を分子力学 (MM2) によって計算した。その結果、1,2位に二重結合を有するジヒドロ体で [a] の立体配座をとるものが最

も立体障害の小さい構造であることが判明した^{2,3)}。一方、Bhatらは [2] の接触還元で生成物をラクトン化後シリカゲルクロマトグラフィーで分離して、 β -テトラヒドロサントニン [5] のほかにジヒドロサントニン [7] を得たと報告している⁴⁾。よって、[4]の生成機構はスキーム2に示すように [2] の水素化で中間体「a」を生成し、[a]のヒドロキシル基がヒドロキシルアニオンとなってエノン求核部のC-1位を攻撃してエーテル結合を形成し [b]、塩酸性で [4] を生成するものと推定した³⁾。また、[3]の立体配座についてもMM2で計算の結果スキーム2に示した構造が最も安定であることがわかった。この事実は [4]の生成も中間体 [a] を経由することを示している^{2,3)}。

以上のように [2] の接触還元による [4] の生成機構についてはMM2計算によって推定することができた。本研究はこの反応機構を化学反応によって証明することを目的として行った。



Scheme 1



Scheme 2

2. 結果および考察

MM2による計算の結果から[2]の接触還元では1, 2位に二重結合をもつ中間体を経過すると推定されたので, 1, 2オレフィンのジヒドロサントニン[7]を合成し, これから[4]の合成を試みた。

[7]の合成はYanagitaらの方法により, スキーム3に示すように[3]の加熱によりラクトン[5]とし, これに臭素を反応させて臭素置換体[6]を合成し, さらに脱臭化水素で二重結合を導入した⁵⁾。

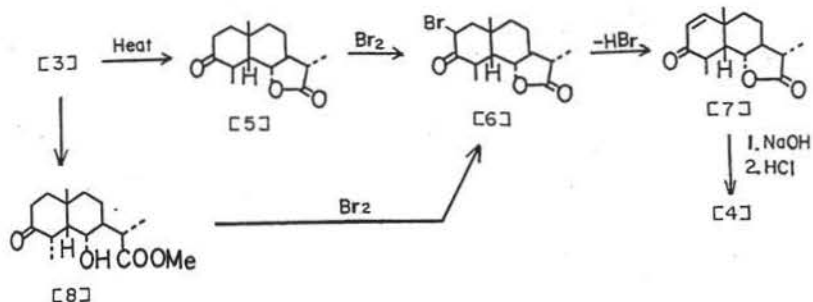
一方, 4メチル基の立体配置を変化させることなく, さらにラクトンの形成を行わずに[4]を合成する目的で, [3]のメチルエステル[8]をクロロホルム中, 低温で臭素と反応させた。その結果, 臭素化と同時にエステルの加水分解とラクトン化が起り, [6]を生成した。この反応は非常に好収率(81%)で生成物は無色針状の結晶が得られた。これは

臭素化で生じた臭化水素酸が作用したもので, 著者等が新たに見出した極めて優れた方法である。

合成した[7]に3規定水酸化ナトリウム溶液を加え, 沸騰湯浴上で2時間加熱溶解し, 塩酸酸性としてエーテル抽出することにより, 60%の収率で目的のカルボン酸[4]を合成することに成功した。

[7]はアルカリでラクトン環が開き安定形の中間体である[a]と同じ立体構造に変化し, 接触還元の場合と同様にエーテル環を形成したものと推定できる。

以上のように本研究により[7]から[4]を合成できたことは, MM2によって推定した[4]の生成機構を実験的に証明できたことになる。また, [2]の接触還元において[4]の生成量がアルカリ濃度の増加とともに増加する現象は, 中間体[a]から[4]の生成反応が濃アルカリによって起る事実から説明が可能になった。



Scheme 3

Sodium Santonateの接触還元による新カルボン酸生成の反応機構；ジヒドロサントニンから新カルボン酸の合成

3. 実験

3・1 物性測定および試料

融点は硫酸浴による未補正值である。IR スペクトルはKBr錠剤法で島津赤外線分光光度計IR-435型を用いた。¹H-NMR スペクトルは重クロロホルム溶液でTMSを内部標準とし、日本電子C-60HL型を用いて測定した。UV スペクトルはメタノール溶液で島津自記分光光度計UV-240型を用いた。

サントニン [1] は局方市販品を使用した。還元触媒は試薬一級 PtO₂ を用いた。薬品類および溶媒類はすべて試薬一級を用いた。

3・2 [4] から [7] の合成

Banerji らの方法により [4] をラクトン化して [5] を合成した⁹⁾。[5] から臭素置換体 [6] の合成は Yanagita らの方法によった⁹⁾。すなわち [5] 1.00 g を 8 ml の CHCl₃ に溶解し、氷水で冷却下撹拌しながら Br₂ の CHCl₃ 溶液 (0.8 g を 8 ml に溶解) を滴下した。滴下終了後さらに15分間撹拌し臭素の赤褐色が消えてから、少量のエタノールを加えて室温で減圧下 CHCl₃ を留去し、[6] の粗結晶 0.92 g (70%) を得た。

[6]: 無色針状結晶 (エタノール), mp146-147°C (文献値 145-146°C⁴⁾, 147-149°C⁵⁾。

IR (cm⁻¹): 1775 (γ-lactone), 1720 (ketone)。

¹H-NMR (δ): 1.17 (3H, s, CH₃), 1.22 and 1.25 (3H, d, J = 7Hz, CH₃), 4.31 (1H, dd, J = 5Hz and 11Hz CH-O), 4.86 (1H, dd, J = 7Hz and 14Hz CH-Br)。

[6] 0.50 g を γ-collidine 5 ml に溶解し、200°C で30分加熱後、エーテルを加えて不溶分を除き、希硫酸、水で洗浄乾燥後エーテルを留去して [7] の粗結晶 0.23 g (59%) を得た。

[7]: 無色柱状結晶 (エタノール), mp155-157°C (文献値 151-153°C⁵⁾, 159-161°C⁴⁾。

IR (cm⁻¹): 1760 (γ-lactone), 1666 (ketone)。

¹H-NMR (δ): 1.23 and 1.26 (3H, d, J = 7Hz, CH₃), 1.32 (3H, s, CH₃), 4.41 (1H, dd, J = 5Hz and 11Hz, CH-O), 5.95 and 6.56 (1H, d, J = 10Hz, CH = CH)。

UV (λmax/nm (logε)): 223 (3.99)。

3・3 [8] の臭素化による [6] の合成

[8] 0.50 g を CHCl₃ 5 ml に溶解し、氷水冷却下 Br₂-CHCl₃ 溶液 (0.33 g を 5 ml に溶解) を滴下

し、[5] の臭素化と同様に滴下終了後さらに15分間撹拌し、少量のエタノールを加えて室温で減圧下 CHCl₃ を留去し、[6] の粗結晶 0.47 g (81%) を得た。このものは mp, IR および ¹H-NMR が [5] の臭素化で得た結晶と同様であった。

3・4 [7] から [4] の合成

[7] 0.25 g に 3 規定 NaOH 溶液 30 ml を加え、沸騰湯浴上で 2 時間加熱溶解し、放冷後塩酸を加えて酸性としエーテル抽出した。エーテル溶液から酸成分を NaHCO₃ 溶液で抽出して再度塩酸酸性としエーテル抽出した。抽出液を食塩水で数回洗浄後 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去して [4] の粗結晶 0.19 g (60%) を得た。この結晶は [1] のアルカリ性接触還元で得た [4] の結晶と mp, IR および ¹H-NMR が完全に一致した。

[4]: 無色針状結晶 (酢酸エチル-石油ベンジン), mp158-159°C。

IR (cm⁻¹): 1726 (ketone), 1708 (COOH), 1180 (C-O-C)。

¹H-NMR (δ): 1.04 (3H, d, J = 7Hz, CH₃), 1.23 (3H, d, J = 6.5Hz, CH₃), 1.23 (3H, s, CH₃), 2.54 (2H, CH₂), 4.08 (1H, br. t, CH-O), 4.23 (1H, d, J = 4Hz, CH-O), 8.8 (1H, br. s, COOH)。

本研究の実験は1990年度卒業研究生、熊谷紀子嬢と奥村朝子嬢によるところが多く両嬢に深く感謝の意を表します。NMR の測定をしていただいた宮城教育大学丸山雅雄教授ならびに MM2 計算をしていただいた福島高等工業専門学校石山純助教授に深く感謝の意を表します。

参考文献

- 1) 軽部昭夫, 日化, 1977, 1026.
- 2) J. Ishiyama, S. Imaizumi, A. Karube, International Conference and Exhibition on Computer Applications to Materials Science and Engineering-CAMSE'90 (1990, Tokyo); "Computer Aided Innovation of New Materials", Elsevier Science Publisher B.V. (North-Holland), (1991) p. 507.
- 3) J. Ishiyama, A. Karube, Seventh International Symposium on Relations Between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis (1992, Tokyo), Abstract p. 184.

- 4) K.L. Bhat, P.L. Kamat, A.M. Shaligram, G.K. Trivedi, *Indian J. Chem.*, **16B**, 358 (1978).
5) M. Yanagita, A. Tahara, *J. Org. Chem.*, **20**, 959 (1955).
6) J.C. Banerji, D.H. Barton, R.C. Cookson, *J. Chem. Soc.*, **1967**, 5041.