

6 α (H)サントニンの還元生成物 II¹⁾

軽部 昭夫・伊藤 恵・丸山 雅雄*

Hydrogenation Products of 6 α (H)Santonin II

Akio KARUBE, Megumi ITO and Masao MARUYAMA

(1997年11月27日受理)

Hydrogenation of 6 α (H)santonin [2] over Pd-C in alkaline solution afforded a new tetrahydrosantonin (THS) [4] with a cis-decalin skeleton, which was epimerized by HClO₄ to afford [5]. Reduction of [4] and [5] with NaBH₄ afford two new hexahydrosantonins (HHS) [6] and [7], and HHSs [8] and [9], respectively.

Stereochemistry of THSs and HHSs were fully studied.

1 緒 言

著者ら¹⁾は先にサントニン[1]の異性化で得られるラクトン環がシス結合の6 α (H)サントニン[2]の中性還元生成物について報告した。今回、さらにアルカリ性還元生成物について検討した。

Cockerら²⁾は、[2]を水酸化カリウムのメタノール溶液に溶解しPd-C触媒で接触還元して、A/B環がシス結合のテトラヒドrosantonin (以下THSと略す)[4]と11-メチル基が β 結合のTHS[10]を得、さらに[4]をNaBH₄で還元してヘキサヒドロ

サントニン(以下HHSと略す)[7]を得たと報告している。しかし、[2]のアルカリ性接触還元では[4]の4-メチルエピマーである[5]の生成も予想される。また、[4]の還元では予想される2異性体の一方しか得られていない。したがって、この還元反応の検討は不十分で生成物の立体構造も疑問である。著者らはこの実験を数回追試したが、再現性が悪く、また生成物の分離も困難であった。そこで、[4]を水酸化ナトリウム水溶液中Pd-C触媒で接触還元したところ、既知のTHS[3]のほかに、Cockerら²⁾とは異なる新THS[4]を単離した。[4]は過塩素酸

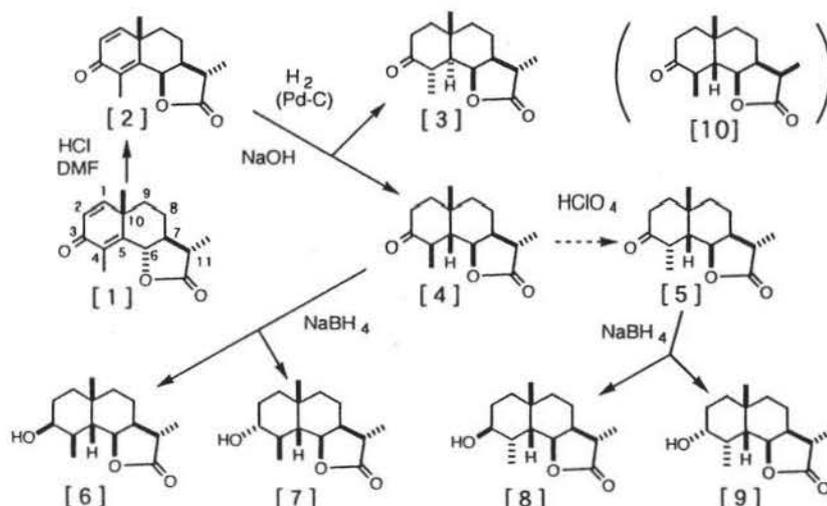


Fig. 1 Reaction scheme

* 宮城教育大学

の処理で[5]に異性化した。[4]および[5]をそれぞれ NaBH₄ で還元し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで分離して、期待される4種類のHHS[6], [7], [8], および[9]を単離した。

本報ではこれら新化合物の生成と、それらの立体構造について報告する。

2 結果および考察

2.1 [4]および[5]の生成と構造

[2]を水酸化ナトリウム水溶液に加熱溶解し、Pd-C触媒で接触還元した。その結果、既知化合物[3]のほかに Cocker ら²⁾の報告とは異なる mp159~161°C の THS[4]が得られた。[4]は IR スペクトルで 1768 cm⁻¹ に γ -ラクトン, 1692 cm⁻¹ にケトンの吸収がある。¹H-NMR スペクトルでは 1.09~1.27 ppm に3個のメチル基によるシグナルがあり、4.48 ppm に酸素の α 位メチンプロトンのシグナルがある。また ¹³C-NMR スペクトルでは、DEPT 法や C-H COSY 等の方法により、Table 4 に示すように全てのシグナルを帰属できた。

[4]を HClO₄ で処理すると、少量の[4]を含む4-メチル基のエピマーである[5]が得られた。これは

Cocker らの報告している[4]に相当する²⁾。この混合物を NaBH₄ で還元し、生成物のシリカゲルクロマトグラフィーで主成分の[9]を単離した。ついで[9]を CrO₃ で酸化して、mp142~143°C の THS [5]を得た。[5]は IR スペクトルで 1768 cm⁻¹ に γ -ラクトン, 1692 cm⁻¹ にケトンの吸収がある。¹H-NMR スペクトルでは 1.13~1.37 ppm に3個のメチル基によるシグナルがあり、4.18 ppm に酸素の α 位メチンプロトンのシグナルがある。¹³C-NMR スペクトルデータは Table 4 に示すように帰属できた。

[4]および[5]の4-メチル基の立体配置とA環のコンホメーションを決定する目的で、X線構造解析を行った。その結果は Fig. 2 に示すように両化合物とも A/B 環の結合はシス結合で、非ステロイド型のコンホメーションをとり、[4]は4-メチル基が β 結合で、[5]は4-メチル基が α 結合である。[4]の4-メチル基と10-メチル基は1,3-ジアキシャルで近接しており(炭素原子間距離は3.27 Å, 最近接水素原子間距離は1.87 Å), A環はかなり歪んでいる。Table 1 に A 環に関するねじれ角を、また全結合の結合角と結合距離を Fig. 3 に示す。A環の歪は、後述する HHS 類の ¹H-NMR スペクトルにも影響が

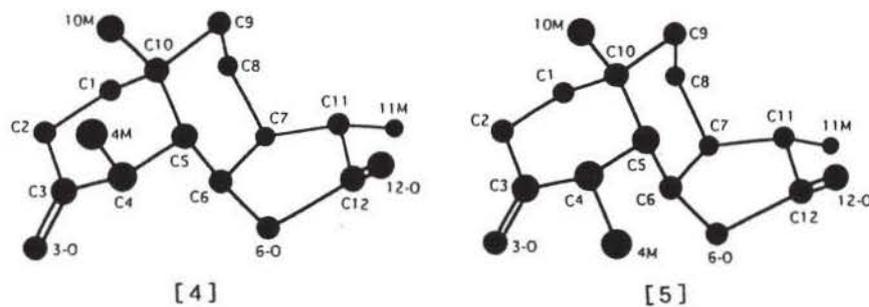


Fig. 2 Perspective views of [4] and [5]

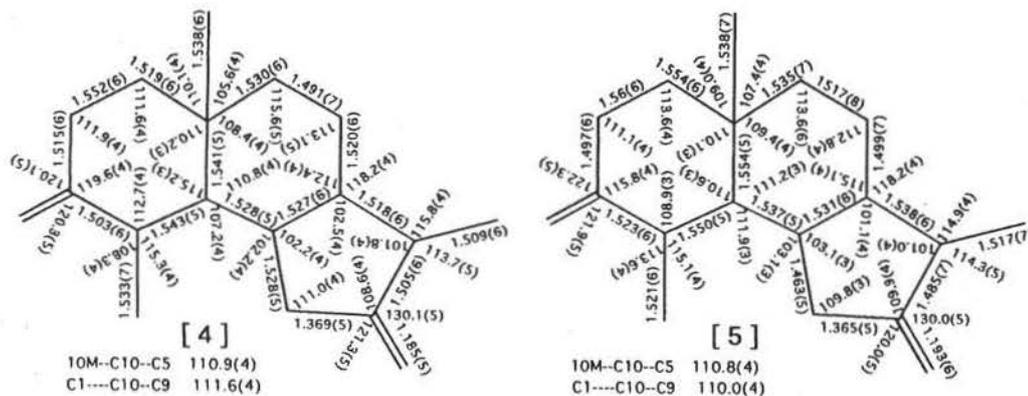


Fig. 3 Bond lengths(Å) and angles(°) of [4] and [5]

6 α (H)サントニンの還元生成物II

Table 1 Tortion angles (deg) with standard deviation in parentheses

	[4]	[5]
C1-C2-C3-C4	42.0(7)	51.5(6)
C2-C3-C4-C5	-36.2(7)	-55.9(5)
C3-C4-C5-C6	41.3(6)	57.3(4)

見られた。CD スペクトルで[5]はプラスのコットン効果を示すが、[4]はケトンの α 位にあたる4 β -メチル基によりマイナスのコットン効果を示す。

2.2 [6], [7], [8]および[9]の生成と構造

[4]をメタノール中 NaBH₄ で還元し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで分離して、2種類の新 HHS [6] (mp157~159°C) と [7] (mp147~149°C) が約 3 : 4 の生成比で得られた。[6]および[7]は CrO₃ 酸化でともに[4]にもどり、アセチル化でそれぞれ対応するモノアセタート [6a]および[7a]を与えた。

[5]を同様に NaBH₄ で還元し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで分離して、新 HHS [8] (mp178°C) と [9] (mp186~188°C) が約 1 : 4 の生成比で得られた。[8]および[9]は CrO₃ 酸化でともに[5]にもどり、アセチル化でモノアセタート [8a]および[9a]を与えた。

[6]~[9]の IR スペクトルは 3550~3450 cm⁻¹ にヒドロキシル基の吸収, 1740~1770 cm⁻¹ に γ -ラク톤の吸収がある。¹H-NMR と ¹³C-NMR スペクトルのシグナルは、デカップリング NOE,

DEPT, C-H COSY, H-H COSY 等の方法により, Table 3, 4 に示すように、ほぼ全プロトンと全炭素のシグナルを帰属できた。

これらの HHS 類について ¹H-NMR スペクトルで NOE 差スペクトルを測定すると、[6]と[8]の 3-H と 6-H の間で NOE が観察された。したがって、3-H は 6-H と同じ α 結合となり、3-ヒドロキシル基は β 結合となる。したがって、それらの 3 位エピマーである [7]と[9]の 3-ヒドロキシル基は α 結合となる。[6]と[8]の 3-H α シグナルを比較すると Fig. 4 に示すように [8]のシグナルは低周波数で結合定数が大きくアキシャル結合と云えるが、[6]の

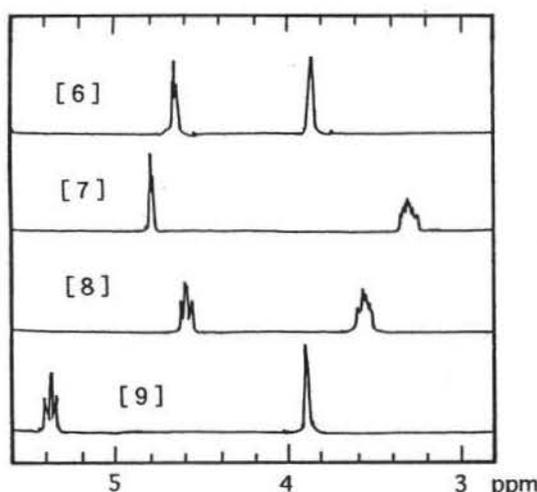


Fig. 4 ¹H-NMR signals of HHSs in $\delta = 2.8\sim 5.6$ ppm region

Table 2 Physical properties of reduction products from 6 α (H)santonin

Compds	Figure	Solvent ^{a)}	mp (°C)	[α] _D	IR (cm ⁻¹)	
					ν OH	ν CO
[4]	prisms	ethanol	159-161	-87	1768	1692
[5]	needles	ethanol	142-143 ^{b)}	-54 ^{b)}	1775	1770
[6]	prisms	AcOEt-h	157-159	-29	3520	1764
[7]	needles	AcOEt-h	147-149	-13	3500	1740
[8]	prisms	AcOEt-h	178	-43	3500	1745
[9]	prisms	AcOEt-h	186-188 ^{c)}	-68 ^{c)}	3500	1745
[6a]	needles	AcOEt-h	155-156	-8	1765	1730
[7a]	prisms	AcOEt-h	110-112	+24	1758	1735
[8a]	prisms	AcOEt-h	84-86	-33	1765	1735
[9a]	prisms	AcOEt-h	132-133	-113	1760	1730

a) Solvent for recrystallization. AcOEt-h : ethylacetate-n-hexane

b) Ref.2) gives 134-135 °C, -41

c) Ref.2) gives 176-178 °C, -73

シグナルは[8]とは異なりアキシャル結合とは云えない。同様に[7]と[9]の3-H β シグナルを比較すると、[9]のシグナルは高周波数で結合定数が小さくエクアトリアル結合と云えるが、[7]のシグナルは[9]とは異なりエクアトリアル結合とは云えない。これは[6]と[7]のA環が歪んでいることによるもので、[10]のX線構造解析の結果とも一致する。一方、[8]の1-H β (1.08 ppm) をデカップリングすると5-H β (1.40 ppm) のシグナルに影響が現わ

れる。同様の結果は[9]についても見られる。よって、1-H β と5-H β は遠隔カップリングでW型の構造となり、A環が歪の少ない椅子型コンホメーションをとっていることが分かる。

3 実験

3.1 試料および物性測定

サントニン は薬局方をそのまま使用した。[2]は

Table 3 Protone-chemical shifts of reduction products from 6 α (H)santonin

Compds	Methyl protons	Methylene and methine protons
[4]	1.09(s, 10Me) 1.23(d, J=6.8Hz, 4Me) 1.26(d, J=6.8Hz, 11Me)	1.38-1.44(m, 9H) 1.56-1.68(m 1H, 5H, 8H, 9H) 1.87-2.00(m, 1H, 8H) 2.25(quint, J=6.8Hz, 7H) 2.37-2.53(m, 2H, 2H, 4H, 11H) 4.48(t, J=7.1Hz, 6H)
[5]	1.37(s, 10Me) 1.13(d, J=7.3Hz, 4Me) 1.20(d, J=6.8Hz, 11Me)	1.40-1.48(m, 1H, 9H) 1.56-1.68(m, 1H, 8H) 1.75-1.79(m, 5H) 1.84-1.94(m, 8H) 2.05(t, d, J=13.9, 5.0Hz, 9H) 2.26-2.32(m, 7H) 2.37(d, d, J=14.2, 4.9, 2.0Hz, 2H) 2.43-2.51(m, 11H) 2.60(t, d, J=14.2, 6.8Hz, 2H) 3.04-3.10 (m, 4H) 4.18 (d, d, J=10.0, 7.5Hz, 6H)
[6]	1.05(s, 10Me) 1.12(d, J=6.4Hz, 4Me) 1.26(d, J=7.8Hz, 11Me)	1.05-1.09(m, 9H) 1.20-1.27(br, 1H) 1.47-1.59(m, 8H) 1.60-1.84(m, 1H, 2H, 2H, 4H, 5H, 8H, 9H) 1.99-2.56(m, 7H) 2.36-2.43 (m, 11H) 3.83-3.87 (br.s, 3H) 4.56 (t, J=4.4Hz, 6H)
[7]	1.01(s, 10Me) 1.10(d, J=6.3Hz, 4Me) 1.28(d, J=7.3Hz, 11Me)	0.97-1.05 (m, 9H) 1.34-1.59 (m, 1H, 1H, 4H, 5H, 8H, 9H) 1.69-1.81(m, 2H, 2H, 8H) 1.99(quint, J=5.6Hz, 7H) 2.38(q, J=7.5Hz, 11H) 3.22-3.29 (m, 3H) 4.80 (d, d, J=4.4, 2.4Hz, 6H)
[8]	1.10(s, 10Me) 1.14(d, J=6.8Hz, 4Me) 1.19(d, J=6.8Hz, 11Me)	1.08(d, J=11.2Hz, 1H) 1.30(br.d, J=13.7Hz, 9H) 1.40(br.d, J=10.6Hz, 5H) 1.49(t, d, J=14.2, 4.4Hz, 9H) 1.58-1.73(m, 1H, 2H, 8H) 1.82-1.94 (m, 2H, 8H) 1.99-2.05 (m, 4H) 2.30(quint, J=6.4Hz, 7H) 2.51 (hixt, J=6.8Hz, 11H) 3.53(t, d, J=10.7, 4.4Hz, 3H) 4.57(d, d, J=9.8, 7.8Hz, 6H)
[9]	1.02(s, 10Me) 1.17(d, J=6.8Hz, 11Me) 1.18(d, J=7.3Hz, 4Me)	0.83-0.86(m, 1H) 1.24(br.d, d, J=9.5, 4.2Hz, 5H) 1.30(d, t, J=14.2, 3.7Hz, 9H) 1.47(t, d, J=14.2, 3.9Hz, 9H) 1.58(br.d, J=14.7, 8H) 1.77-1.95(m, 1H, 2H, 2H, 8H) 2.01-2.04(m, 4H) 2.20-2.28(m, 7H) 2.5(hixt, J=6.8Hz, 11H) 3.88 (d, J=2.4Hz, 3H) 5.40 (d, d, J=9.8, 7.8Hz, 6H)
[6a]	1.07(s, 10Me) 1.05(d, J=6.4Hz, 4Me) 1.26(d, J=7.3Hz, 11Me) 2.08(s, Ac)	1.04-1.10 (m, 9H) 1.24-1.29 (m, 1H) 1.45-1.59 (m, 1H, 8H) 1.62-1.79 (m, 2H, 2H, 8H, 9H) 1.80-1.86 (m, 4H, 5H) 1.99-2.05 (m, 7H) 2.40(t, d, J=7.5, 2.9Hz, 11H) 4.67(d, d, J=4.9, 3.4Hz, 6H) 4.97(quint, J=2.4Hz, 3H)
[7a]	1.03(s, 10Me) 1.04(d, J=5.9Hz, 4Me) 1.28(d, J=7.8Hz, 11Me) 2.06(s, Ac)	1.0-1.1 (m, 9H) 1.42-1.58 (m, 1H, 1H, 2H, 8H) 1.6-1.7 (m, 4H, 5H) 1.72-1.84(m, 2H, 8H, 9H) 2.00-2.08(m, 7H) 2.40(d, d, J=5.9, 1.5Hz, 11H) 4.48-4.54 (m, 3H) 4.76 (t, J=2.4Hz, 6H)
[8a]	1.11(s, 10Me) 1.02(d, J=6.8Hz, 4Me) 1.20(d, J=6.8Hz, 11Me) 2.09(s, Ac)	1.07-1.11(m, 1H) 1.31(d, d, d, J=10.3, 4.2, 2.9Hz, 9H) 1.41-1.54 (m, 5H, 9H) 1.59-1.64(m, 2H, 8H) 1.72(quint, d, J=10.0, 3.7Hz, 1H) 1.82-1.93(m, 8H) 1.94-1.97(m, 2H) 2.21-2.35(m, 4H, 7H) 2.50(hixt, J=6.7 Hz, 11H) 4.64(d, d, J=13.7, 7.8Hz, 6H) 4.75(t, d, J=11.2, 4.9Hz, 3H)
[9a]	1.05(s, 10Me) 1.07(d, J=7.3Hz, 4Me) 1.97(d, J=6.8Hz, 11Me) 2.09(s, Ac)	0.90 (br.d, J=13.2Hz, 1H) 1.28-1.36(m, 5H, 9H) 1.51(t, d, J=9.8Hz, 4.4Hz, 9H) 1.62(br.d, J=14.7Hz, 8H) 1.70-1.98(m, 1H, 2H, 2H, 8H) 2.17-2.25(m, 4H) 2.33(quint, J=6.2Hz, 7H) 2.53(hixt, J=6.8Hz, 11H) 5.04 (d, J=2.9Hz, 3H) 5.12 (d, d, J=9.8, 7.8Hz, 6H)

6 α (H)サントニンの還元生成物 IITable 4 Carbon-chemical shifts of reduction products from 6 α (H)santonin

Compds	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	4-Me	10-Me	11-Me
[4]	35.6	34.1	213.1	40.6	50.4	80.7	39.9	21.8	32.3	32.8	11.5	179.2	16.8	27.8	13.8
[5]	33.1	37.9	212.2	35.6	52.7	78.0	42.6	19.4	31.7	34.9	43.9	178.7	(13.3) ^{a)}	27.9	(13.6)
[6]	33.8	27.7	71.0	33.5	44.2	79.7	39.3	22.8	30.1	31.9	42.4	180.0	17.4	29.0	14.0
[7]	38.1	29.5	75.5	36.9	47.0	79.6	38.7	23.5	29.6	31.7	43.9	180.0	17.2	28.4	14.1
[8]	29.6	30.9	71.8	36.7	49.5	77.1	42.8	19.1	33.8	34.6	35.4	179.3	16.7	27.9	13.2
[9]	25.1	29.3	71.3	33.2	48.0	79.5	42.8	19.2	34.6	34.4	35.4	180.0	17.6	27.7	13.3
[6a]	34.4	24.8	73.8	32.0	44.6	79.2	39.0	22.9	29.8	31.8	42.7	179.8	17.3	28.9	14.0
[7a]	37.3	25.7	77.5	33.8	47.0	79.2	38.9	23.4	29.8	31.6	43.5	179.7	17.3	28.4	14.1
[8a]	29.3	27.3	74.4	34.0	49.6	76.9	42.8	19.2	33.8	34.4	35.5	179.1	16.5	27.9	13.3
[9a]	25.5	26.4	73.4	32.3	47.8	78.8	42.9	19.1	34.5	34.3	35.3	179.6	17.3	27.6	13.3

a) ambiguous assignment

Cocker ら⁴⁾の方法で合成して再結晶し融点, TLC, HPLC, IR および ¹H-NMR スペクトルから純品であることを確認した。還元触媒は市販試薬一級 5% Pd-C を用いた。融点は硫酸浴で測定した未補正值である。TLC は SilicagelG を用い, 展開溶媒は 20% アセトン-クロロホルム, 発色は硫酸加熱による。HPLC はシリカゲルカラムを用い, 展開溶媒は 10% エタノール-ヘキサンを用いた。旋光度はクロロホルム溶液で測定した。IR スペクトルは KBr 錠剤法による。¹H-NMR スペクトルと ¹³C-NMR スペクトルは日本電子 JNM400 を用い, CDCl₃ 溶液で, TMS 内部標準で測定した。X 線構造解析は理学電機製自動 4 軸型回析計 AFC5R を用い, 使用 X 線は CuK α 線(波長 1.5418 Å)による。R 因子は [4] = 0.045, [5] = 0.051。

各化合物の再結晶溶媒と主な物性値は Table 2 に, ¹H-NMR データは Table 3 に, ¹³C-NMR データは Table 4 に示す。

3.2 [4]および[5]の生成

2.5 g の [2] に NaOH 水溶液 (NaOH 2.0 g を水 200 ml に溶解) を加え, 沸騰湯浴で 1 時間加熱し溶解した。10% Pd-C 触媒 0.5 g を加えて, 常温, 常圧で接触還元し, 1 時間で 0.6 l の水素を吸収した。触媒をろ別後塩酸酸性とし, エーテル抽出した。エーテル層をさらに NaHCO₃ 溶液 200 ml で抽出分離し, 残ったエーテル層から [4] の粗結晶 1.61 g (63.4%) を得た。NaHCO₃ 層には塩酸を加えて酸性とし, 一夜放置後ろ過して, [3] の粗結晶 0.52 g (20.5%) を得た。

[4]; UV (CH₃OH) : λ_{\max} 285 nm (ϵ : 31)
CD (CH₃OH) ($\Delta\epsilon$) : λ_{\max} 215 (2.36), λ_{248} (0),

λ_{\min} 289 (-0.83), λ_{327} (0)

1.83 g の [4] を酢酸 100 ml に溶解し, 60% HClO₄ を 3 ml 加え, 一夜放置して異性化した。反応液を水に注いで, NaHCO₃ で中和し, 析出する結晶をろ過して, 1.30 g の結晶を得た。さらにろ液をエーテル抽出して, 合計 1.72 g の少量の [4] を含む [5] の粗結晶を得た。この混合結晶 1.30 g をメタノールに溶かし, NaBH₄ で還元して, HHS 類の混合物を得た。この混合物を酢酸エチル-ヘキサン展開溶媒により, シリカゲルクロマトグラフィーで分離して, 最初の流出成分から [9] の粗結晶 0.76 g を得た。[9] を DMF 中 CrO₃-H₂SO₄ で酸化して, 好収率で [5] を得た。

[5]; UV (CH₃OH) : λ_{\max} 288 nm (ϵ : 19)
CD (CH₃OH) ($\Delta\epsilon$) : λ_{\max} 216 (2.25),
 λ_{\min} 252 (0), λ_{\max} 290 (0.47), λ_{324} (0)

3.3 [6]および[7]の生成

[4] のメタノール溶液を 2 倍量の NaBH₄ を用いて, 同様に還元し, 生成物を酢酸エチル-ヘキサン展開溶媒でシリカゲルクロマトグラフィーを行い, [6] (33.8%) と [7] (45.5%) を得た。[6] および [7] をアセチル化して [6a] および [7a] を得, CrO₃ 酸化で [8a] を得た。

3.4 [8]および[9]の生成

[5] のメタノール溶液を 2 倍量の NaBH₄ を用いて同様に還元し, 生成物を酢酸エチル-ヘキサン展開溶媒でシリカゲルクロマトグラフィーを行い, [8] (18.3%) と [9] (68.4%) を得た。[8] および [9] をアセチル化して [8a] および [9a] を得, CrO₃ 酸化で [5] を得た。

本研究を行うにあたり、X線構造解析は富士フィルム株式会社ALプロジェクトに依頼いたしました。同社に深く感謝の意を表します。

本研究の実験は平成5年度の卒業研究によるところが多く伊藤篤也君、小野 裕君の両卒業生に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) 前報；軽部昭夫, 伊藤 恵, 秋田高専研究紀要, **30**, 13 (1994).
- 2) W. Cocker, B. Donnelly, H. Gobinsingh, T.B. H. McMurry, M.A. Nisbet, J. Chem. Soc., **1963**, 1262