ノ ー ト

超音波を利用した (2 *RS*, 4' *R*, 8' *R*)- α -トコフェロールの合成坂本 哲夫¹・宮澤 清¹・梶原 正宏²1: 株式会社資生堂研究開発本部製品研究所
(〒223 横浜市港北区新羽町 1050)2: 明治薬科大学 薬品化学教室
(〒188 東京都田無市谷戸町 1-22-1)Synthesis of (2 *RS*, 4' *R*, 8' *R*)- α -Tocopherol by Ultrasonic MethodTetuo SAKAMOTO¹, Kiyoshi MIYAZAWA², and Masahiro KAJIWARA²1: Product Research Laboratories Research and Development Headquarters Shiseido
Research Center (1050 Nippa-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, 〒223)2: Department of Medicinal Chemistry Meiji College of Pharmacy
(1-22-1 Yato-cho, Tanashi-shi, Tokyo, 〒188)

Ethyl [1-¹³C]-bromoacetate was synthesized by the bromination of [1-¹³C]-acetic acid and subsequent EtOH treatment.

Reaction of ethyl [1-¹³C]-bromoacetate and phytone in the presence of zinc under ultrasonic conditions gave ethyl [1-¹³C]-3-hydroxy-3, 7, 11, 15-tetramethylhexadecanoate (5) in 57 % yield.

Compound (5) was converted quantitatively to the 1,3-diol whose condensation with trimethyl hydroquinone gave (2 *RS*, 4' *R*, 8' *R*)- α -tocopherol. (2 *RS*, 4' *R*, 8' *R*)- α -[4-¹³C]-tocopheryl acetate was obtained by treating the tocopherol with acetic anhydride and pyridine.

1 緒 言

トコフェロールは、ヒドロキノンとフィトール、イソフィトール、フィチルハライド、フィタジエン等をギ酸、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素、硫酸あるいはその複合系を用いて高温で Friedel-Crafts 型縮合閉環反応を行って合成されている^{1)~3)}。しかし、これら縮合条件下では、酸化反応などにより着色性副生物が生じ一般に着色度の高い最終目的物しか得られず、更にこの副生物を蒸留等の精製手段で分離することは不可能であるとされている。この着色性副生物の生成を防ぐには縮合反応そのものを還元的条件下で行うことが望まれる。

そこで本研究では、天然フィトールからケトン体 (3) を導き、得られた (3) を乾燥ベンゼン中、亜鉛触媒下、¹³C で標識したプロモ酢酸エチルと従来不均一系で収率にばらつきが認められる Reformatsky 反応を今回、超音波照射を行い、できるだけ均一系にして^{4)~6)}、 β -ヒドロキシ体 (5) を得、ついで水素化アルミニウムリチウムによる還元反応を行って1,3-ジオール体 (6) に導き、トリメチルヒドロキノンによる縮合反応によって最終目的物

質である着色性副生物の少ない α -トコフェロールを得ることを目的とした。

2 実 験

試薬及び同定分析用試料は、各項で特に記したもの以外は市販品をそのまま用いた。

2・1 [1-¹³C]-プロモ酢酸エチルの合成

冷却下、滴下漏斗、かくはん子を付した三口フラスコに 99 % 濃度で ¹³C 標識された [1-¹³C] 酢酸 (1) 2.0 g に乾燥した赤リン 0.3 g を混ぜ、窒素置換後臭素 25 g を 30 min にわたって少量ずつ添加した。90℃ の油浴で 5 h 加熱還流後窒素ガスを導入して過剰の臭素を除去

Scheme-1 Preparation of ethyl [1-¹³C]-bromoacetate

連絡者：梶原正宏

した。残留物に乾燥エーテル 5 mL を少量ずつ添加し一夜放置した。

反応混合物に水を加え、ついでエーテル抽出を行い、エーテル層を水、炭酸ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、つぎに硫酸ナトリウム（無水物）で乾燥させた。溶媒を留去したのち蒸留し、 $[1-^{13}\text{C}]$ -プロモ酢酸エチルを得た(74%)。

Mass m/z : 169 ($M^+ + 1$, 17%), 167 ($M^+ - 1$, 16%), 141 (26%), 139 (31%), 124 (57%), 122 (51%), 109 (7%), 107 (5%), 96 (10%), 95 (11%), 94 (11%), 93 (12%), 88 (12%), 45 (19%), 43 (100%), 29 (100%)。

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 14.0 (CH_3 , d, $J_{^{13}\text{C}-^{13}\text{C}} = 1.8$ Hz), 25.9 (CH_2 , d, $J_{^{13}\text{C}-^{13}\text{C}} = 65.3$ Hz), 62.2 (CH_2CH_3 , d, $J_{^{13}\text{C}-^{13}\text{C}} = 2.4$ Hz), 167.2 (^{13}COO , s)。

2・2 $[1-^{13}\text{C}]$ -3-ヒドロキシ-3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカン酸エチルの合成

ケトン体 (3) 48 g と (2) 35.5 g を乾燥ベンゼン 60 mL に溶かし、亜鉛末 3 g を添加した。塩化カルシウム管を付したリービッヒ冷却管を付けたフラスコ中、28 kHz, 40°C で超音波照射下反応を行った。45 min 後、TLC により反応終了を確認した。

反応混合物をベンゼン少量で洗浄し、つぎに 20% 硫酸 130 mL でかくはんした後、水層をベンゼンで 3 回抽出し、ついでベンゼン層を水、飽和炭酸ナトリウム水溶液、水洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウム（無水物）上で乾燥した。

溶媒留去後、減圧蒸留し、 $[1-^{13}\text{C}]$ -3-ヒドロキシ-3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカン酸エチル (5) をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）により得た(57%)。

Scheme-2 Preparation of ethyl $[1-^{13}\text{C}]$ -3-hydroxy hexa-3, 7, 11, 15-teramethyl decanoate and $[1-^{13}\text{C}]$ -3, 7, 11, 15-tetramethyl hexadecane-1,3-diol

Scheme-3 Preparation of $[2 \text{ RS}, 4' \text{ R}, 8' \text{ R}]\text{-}\alpha\text{-}[4-^{13}\text{C}]\text{-tocopherol}$ and tocopheryl acetate

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 173.0 ($^{13}\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_5$, s)

2・3 $[1-^{13}\text{C}]$ -3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカン-1,3-ジオールの合成

ヒドロキシ体 (5) 4 g を、穏やかに還流している水素化アルミニウムリチウム 470 mg を含む乾燥エーテル懸濁液 200 mL に徐々に滴下し、その後反応混合物を 30 min 加熱還流した。冷却後、混合物を冷硫酸 (5%) 30 mL に注ぎかくはんし、有機層を分取した。水層をエーテルで抽出し、有機層に併せ水、炭酸ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、乾燥後溶媒を留去し $[1-^{13}\text{C}]$ -3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカン-1,3-ジオール (6) を得た(100%)。

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 59.7 ($^{13}\text{CH}_2$, s)

2・4 $[2 \text{ RS}, 4' \text{ R}, 8' \text{ R}]\text{-}\alpha\text{-}[4-^{13}\text{C}]\text{-トコフェロール}$ の合成

Dean-Stark 水分定量器を備えたフラスコに (6) 3.54 g, 2, 3, 5-トリメチル-1,4-ヒドロキノン (4) 1.89 g と *p*-トルエンスルホン酸 50 mg を加え、キシレン 24 mL を注ぎ、容器内を窒素で置換し、油浴上にて 1.5 h 加熱還流した。冷却後エーテル抽出し、エーテル層を 0.1 N 水酸化ナトリウム溶液、水の順序で洗浄し、乾燥後溶媒を留去し暗赤色の粗 $[2 \text{ RS}, 4' \text{ R}, 8' \text{ R}]\text{-}\alpha\text{-}[4-^{13}\text{C}]\text{-トコフェロール}$ (7) を得た。

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 20.8 ($^{13}\text{CH}_2$, s)

2・5 $[2 \text{ RS}, 4' \text{ R}, 8' \text{ R}]\text{-}\alpha\text{-}[4-^{13}\text{C}]\text{-酢酸トコフェロール}$ の合成

無水酢酸 30 mL とピリジン 30 mL を (7) 4.9 g に加え、48 h 室温放置した。ついで減圧下過剰の試薬を留去し、水、炭酸ナトリウム水溶液、水の順で洗浄しついで乾燥し溶媒を留去し粗生成物を得た。これを少量のヘキサンに溶かし、シリカゲルクロマトグラフィー〔ヘキ

サン：ベンゼン (1:1)] で溶出し、溶媒留去後無色の [2 *RS*, 4' *R*, 8' *R*]- α -[4- ^{13}C] 酢酸トコフェロール (8) を得た (67 %).

IR $\nu_{\text{film/max}}$ cm^{-1} : 2858.5 (^{13}C -H, m), 1759.1 (COOCH_3 , s), 1207.47 (Ring-O-, s), 1060.8 (Ring-O-, m)

Mass m/z : 474 (M^++1 , 4 %), 473 (M^+ , 10 %), 472 (1 %), 432 (34 %), 431 (M^+-42 , 100 %), 430 (14 %), 209 (3 %), 208 (M^+-265 , 18 %), 207 (3 %), 206 (431- $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$, 10 %), 205 (1 %), 166 (206-40, 99 %), 165 (54 %), 164 (7 %), 152 (4 %), 137 (3 %), 99 (3 %), 98 (3 %), 97 (4 %), 85 (5 %), 83 (6 %), 71 (10 %), 57 (17 %), 55 (4 %), 43 (14 %).

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 20.6 ($^{13}\text{CH}_2$, s).

3 結果と考察

3-1 [1- ^{13}C] ブロモ酢酸エチルの合成

収量 74 % で得られた (2) は沸点 152~158°C で ^{13}C -NMR スペクトラムにおいてエステルメチルシグナルが 14.0 ppm ($J=1.8$ Hz, CH_3), メチレン(エステル) 62.2 ppm ($J=2.4$ Hz, $^{13}\text{COOCH}_2$), 2 位の酢酸メチレンが 25.9 ppm ($J=65.3$ Hz, CH_2), ^{13}C 標識カルボニルが 167.2 ppm (s, ^{13}COO) となり、通常は認められない ^{13}C - ^{13}C カップリングを観察することができ、[1- ^{13}C] 標識ブロモ酢酸エチルであることを確認することができた。

3-2 [1- ^{13}C]-3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカン酸エチルの合成

天然フィトールをオゾン分解して得たケトン体 (3) を (2) と共に超音波照射を行い、 ^{13}C 標識 β -ヒドロキシ体 (5) を収率 57 % で得ることができた。

3-3 [1- ^{13}C]-3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカン-1,3-ジオールの合成

^{13}C 標識 β ヒドロキシ体 (5) を乾燥エーテル中、水素化アルミニウムリチウムで還元反応を行い定量的にジオール体 (6) へと導いた。この化合物は ^{13}C -NMR スペクトラムにおいて、メチレン炭素に基づくシグナルが 59.7 ppm (s, $^{13}\text{CH}_2$) に現れることから確認できた。

3-4 (2 *RS*, 4' *R*, 8' *R*)- α -[4- ^{13}C]-酢酸トコフェロールの合成

ジオール体 (6) とトリメチルヒドロキノン (4) とを脱水縮合反応を行わせ、目標として ^{13}C 標識トコフェロール(ビタミン E) を合成したが、長期間保存すると

酸化などにより着色することから、無水酢酸、ピリジンとの室温の反応によって安定な酢酸エステルへ導いた。

ここに (2 *RS*, 4' *R*, 8' *R*)- α -[4- ^{13}C] 酢酸トコフェロールの全合成に成功した。酢酸トコフェロールは、水素化アルミニウムリチウムでトコフェロールに容易に導かれていることにより、アセチル基で保護した ^{13}C 標識酢酸トコフェロールを合成したといえる。

本化合物は質量分析において、 ^{13}C 標識されていることから通常の α -酢酸トコフェロールを $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_3$ (分子量 472.75) に対して、質量数が 1 増えて 473.75 となり、そのフラグメントは ^{13}C 標識されているために容易にアサイメントができた。

m/z : 473 (M^+ , 10 %), 431 (M^+-COCH_2 , 100 %), 208 (18 %), 206 (10 %), 166 (99 %) にシグナルが現れ、これらのシグナルはクロマン環 4 位の ^{13}C 標識に基づく、特別のシグナルであることがわかった。FT-IR スペクトラムにおいて、2859 (^{13}C -H), 1759 (CHCOO-) 1207 と 1061 cm^{-1} (^{13}C -クロマン環) のシグナルを確認できた。

^{13}C -NMR スペクトルにおいては、予測したように 4 位のメチレン炭素に基づくシグナルを 20.6 ppm に ^{13}C 標識シグナルを認め、さらにクロマン環内の 4 位の炭素が ^{13}C 標識 (99 % 濃縮) されていることを ^1H -NMR スペクトラムにより明らかにすることができた。本研究により位置選択的 ^{13}C 標識化合物の合成に成功した。

本化合物が天然立体化学を有するか否かについて既報⁷⁾に従って測定したところ (2 *RS*, 4' *R*, 8' *R*) の立体化学を有することが認められた。

[平成 4 年 (1992 年) 2 月 4 日受理]

文 献

- 1) P. Karrer, G. Bassmann, *Helv. Chim. Acta.*, **23**, 1137 (1940)
- 2) L.I. Smith, H.E. Ungnada, *US Pat.*, 2,411,942 (1986)
- 3) L.I. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 472 (1934)
- 4) S. Raucher, P. Klein, *J. Org. Chem.*, **46**, 3558 (1981)
- 5) K.S. Suslick, P.F. Schubert, J.W. Goodale, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7342 (1981)
- 6) J.L. Luche, C. Petrier, A.L. Gemal, N. Zikra, *J. Org. Chem.*, **47**, 3806 (1982)
- 7) T. Sakamoto, K. Tomita, M. Yanagi, T. Ozawa, M. Kajiwaru *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 130 (1991)