総 説

新時代に向けた α -トコフェロールの合成

松 井 誠

エーザイ株式会社 筑波研究所
(〒300-26 つくば市東光台 5-1-3) Synthesis of α -Tocopherol for The Next Century

Makoto MATSUI

Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.
(5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, 〒300-26)

Abstract : Studies on the synthesis of α -tocopherol have been carried out using the following two routes. First, the reaction between trimethylhydroquinone and 7,11,15-trimethyl-3-methylene-1,6-hexadecadiene was examined in the presence of various Lewis acids and/or Brønsted acids. In a model reaction using myrcene, (+)-10-camphorsulfonic acid and an aluminium chloride-tetraalkylammonium halide system were found to catalyze the Friedel-Crafts reaction between myrcene and trimethylhydroquinone to provide the desired chroman compound in good yields, while Lewis acids, such as $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ or SnCl_4 , gave predominantly spiro compounds. Next, the condensation reaction of trimethylhydroquinone with isophytol was examined in the presence of several kinds of Lanthanides triflates, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, or montmorillonite. Of these, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ and metal ion-exchanged montmorillonite were found to be effective catalysts giving α -tocopherol in excellent yields and purity. These catalysts worked well in various solvents and could be easily recovered and reused. These systems would be friendly to the environment and amenable to industrial-scale synthesis.

Key words : α -tocopherol, Lewis acids, metal ion-exchanged montmorillonite

1 はじめに

α -トコフェロールは、分子構造の特徴から適度の脂溶性と優れた酸化防止作用を有し、近年医薬品のみならず食品、動物飼料、工業品等の添加物として幅広く活用されている。化学構造はクロマン環とテルペン側鎖部分から成り、分子中に3つの不斉炭素有するため α -トコフェロールには8種の立体異性体が存在する。

また、 α -トコフェロールは供給の観点から天然品と

合成品の2つに大別される。天然品は、すべて天然から抽出精製または一部加工されたもので、主に医薬品として用いられている。3つの不斉中心はすべて *R* 構造であり立体異性体を含んでいない。一方、合成品は不斉炭素の選択的構築の困難さ、合成コストの点から不斉炭素がすべてラセミであり立体異性体の混合物である。合成品は、安価なことから医薬品以外にも多く用いられ、世界規模における需要も年々増加している。

一方、ここ最近環境に対する意識の高まりから工業品やその製造過程が環境に影響を与えるかどうかが問題とされるようになり、メーカーの社会的責任は益々大きくなっている。医薬品も例外ではなく環境に重大な影響を与える製造は今後難しくなると思われる。

筆者はこうした社会的な背景を充分考慮し、より効率的に、より安全に、より環境に配慮した α -トコフェロールの生産を行うことを目的とし、基礎的な合成研究を行ってきた。特に α -トコフェロール合成の最終段階

α -tocopherol

Fig. 1

であるトリメチルヒドロキノン部とテルペン側鎖部の縮合反応がルイス酸によって促進されることを重要なかぎ(鍵)反応ととらえ、効率の良い方法を探ってきた。本稿ではこれらの研究成果をまとめ、新しい時代に向けた α -トコフェロールの合成法について述べてみたい。

2 合成戦略

トリメチルヒドロキノン(1)を用いて最も簡便に α -トコフェロールを得る方法は、テルペン部分の側鎖にフィトール(2)またはイソフィトール(3)を用いてルイス酸を触媒とし縮合反応を行うことである^{1)~4)}(Fig. 2)。この反応は古くから研究されており、原料が安価でまた反応もほぼ定量的に進行することから、優れた方法となっている。しかし、反応の進行に伴って副生する水のためにルイス酸の活性は低下し、触媒量のルイス酸を用いただけでは反応は完結せず、実際にはルイス酸は基質と等モル以上を必要としている。また溶媒には、ルイス酸との配位力が弱く、溶解することのできるハロゲン系の溶剤が広く用いられている。ハロゲン系の溶剤は、環境に与える影響が大きいため、今後の使用は大きく制限され、工業的にはほとんど使えなくなると予想されている。

筆者はクロマン環部の構築をヒドロキノンとテルペン側鎖を用い、触媒量の活性化剤で縮合できるなら、 α -トコフェロールの合成はより効率の良いものとなり、さらに溶媒、反応条件を工夫することにより環境に配慮したものになると考えた。そこで、その戦略として以下の方法を探り検討を行うこととした。

1) 水を副生しない反応を用いる。すなわち側鎖部の基質としてアリルアルコールを用いずにヒドロキノン部との縮合を行う。

2) 水存在下においても活性が維持される触媒を用いる。

この2点についての検討結果を順に述べたい。

3 トリメチルヒドロキノンとミルセンとの付加反応

トリメチルヒドロキノン(1)に付加しクロマン環を構築できる基質としては、アリルアルコール(2)、(3)以外にアリル位に脱離基をもった(4)、(5)や共役ジエン体である(6)が考えられる。脱離基Xは、Cl, Br, OAcなどがありこれらを用いた方法は既に多くの検討がなされている^{5)~6)}。基質(4)、(5)は反応性を上げるためにいったん脱離基を導入したものであり、目的とする反応を行った際には脱離基は副生成物として除去しなければならない。すなわち(4)や(5)を用いた方法は、反応が温和に行える反面、合成的には効率の悪い点がある。一方、共役ジエン体を用いた縮合反応の例は、トリエン体(7)を用いた報告^{7)~11)}があるのでジエン体(6)を用いて縮合反応に応用した例はない。基質となるジエン体の合成が容易でないためである。トリエン体(7b)は既知^{11)~13)}の方法により容易に合成できる。またトリエン体(7b)をトリメチルヒドロキノンに反応させた場合、(4)や(5)などの基質と異なり脱離する副生成物はなく無駄はない。従って、トリエン体(7b)を用いたトリメチルヒドロキノンへの付加反応が速やかに進

Fig. 3

Fig. 2

Table 1 Reactions of Trimethylhydroquinone (1) and Myrcene (7a) Using Lewis Acids.

Entry	Catalyst (molar amount)	Solvent	Time h	Product	
				yield/% ^a	8 : 9 ^b
1	(C ₂ H ₅) ₂ O·BF ₃ (0.2)	<i>o</i> -xylene	0.5	86	78 : 16
2	SnCl ₄ (1.0)	<i>o</i> -xylene	3	99	80 : 2
3	AlCl ₃ (0.2)	octane	3	72	6 : 58
4	TiCl ₄ (1.0)	<i>o</i> -xylene	3	<1	
5	FeCl ₃ (1.0)	<i>o</i> -xylene	3	7	53 : 24
6	MgCl ₂ (1.0)	<i>o</i> -xylene	3	<1	
7	ZnCl ₂ (1.0)	<i>o</i> -xylene	3	10	43 : 28
8	SbCl ₅ (0.2)	octane	3	<1	
9	Sm(OTf) ₃ (0.2)	octane	3	13	43 : 36
10	Eu(OTf) ₃ (0.2)	octane	3	75	28 : 38
11	Y(OTf) ₃ (0.2)	octane	3	10	33 : 40

^a% yield of volatile product. ^bDetermined by GLC analysis.

行すれば α -トコフェロールの効率的な合成法になると考えた。炭素数 10 のミルセン (7a) は市販されており、さらに α -トコフェロール合成の基質となり得る (7b) と反応様式は大きくは異ならないと思われた。従って、(1) への付加反応の基質としては入手の容易さ、反応の解析の容易さの点からミルセンを用いることとし触媒を広く探索した。

まずごく一般的に用いられているルイス酸について検討を行った¹⁴⁾。反応は (1) とルイス酸を溶媒に懸濁させておき還流下でミルセン (7a) を滴下して行った。反応終了後通常の後処理を行い、シリカゲルクロマトグラフィーで未反応の原料を除き、ガスクロマトグラフィー (GLC) で生成物の比率を分析した (Table 1)。

遷移金属のルイス酸を用いた場合、この反応における触媒活性は低く低収率だったのに対し、典型金属のルイス酸を用いた場合は高い収率を与えた。ところが典型金属の中においてもジエチルエーテル-三フッ化ホウ素 (1/1) [(C₂H₅)₂O·BF₃] や四塩化スズ (SnCl₄) と塩化アルミニウム (AlCl₃) とでは、生成物の選択性は大きく異なっていた。すなわち (C₂H₅)₂O·BF₃ や SnCl₄ を用いた場合スピロ体 (8) が優先して生成するのに対し

(Entries-1, 2), AlCl₃ を用いたときにはクロマン化合物 (9) が選択的に得られた (Entry 3)。

次にブレンステッド酸を用いて反応を検討した (Table 2)。強酸性のイオン交換樹脂やモリブドケイ酸は、収率や比率にばらつきを見せたものの反応を進行させた。特にモリブドケイ酸では、選択性は低いがいオン交換樹脂と異なり (9) の比率を向上させた (Entry 3)。さらに有機酸を試みたところ、興味深いことに有機スルホン酸はイオン交換樹脂とは異なった選択性を示した。ベンゼンスルホン酸ではベンゼン環上の置換基が選択性に大きく影響し、メチル基やイソプロピル基を導入した場合収率は低下するものの (9) への選択性は向上した (Entries 4, 5, 6)。またカンファースルホン酸 (CSA) を用いた場合、最も高い選択性を与えた (Entry 7)。オルト位にイソプロピル基を持つベンゼンスルホン酸やノルボルナン骨格を有するスルホン酸を用いた場合に (9) への選択性が向上したことは、触媒であるスルホン酸の周りの立体的な環境が選択性に影響を及ぼしていると考えられる。

反応のメカニズムを詳細に追求するため、副生成物の単離、構造決定を試みた。(1) と (7a) の反応により得

Table 2 Reactions of Trimethylhydroquinone and Myrcene Using Brønsted Acids.

Entry	Catalyst (molar amount)	Time h	Product	
			yield % ^a	8 : 9 ^b
1	Amberlyst 15 (100 wt%)	3	75	28 : <1
2	Dowex-50W-X4 (100 wt%)	3	35	48 : 18
3	Silicomolybdic acid (0.1)	3	23	32 : 40
4	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid (0.1)	3	92	15 : 29
5	Mesitylenesulfonic acid (0.1)	1	58	12 : 48
6	2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonic acid (0.1)	3	45	11 : 52
7	(+)-10-Camphorsulfonic acid (0.1)	3	51	6 : 52

^a% yield of volatile product. ^bDetermined by GLC analysis.

Fig. 4

られた縮合混合物を GLC で分析したところ, (8), (9) 以外にいくつかの副生成物が観測される。逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により 6 つの副生成物を

単離し, 構造を決定した。これら副生成物及び目的とする生成物をその生成メカニズムと共に Fig. 4 にまとめた。

目的とするクロマン化合物(9)の生成は、まずプロトンがC₉炭素に付加し、安定なアリルカチオン(11)が生成することから始まっている。これがヒドロキノンにFriedel-Crafts型で付加した後、環化し、最終的に(9)が生成すると考えられる。トリシクロ体(15)は、Friedel-Craftsアルキル化の後にさらに末端の二重結合にプロトン化が起こり、環化して生成したと思われる。(16a), (16b), (17), (18)の4つはジヒドロベンゾフラン体であり、ミルセンのC₁で最初にプロトン化が起こり生成したと考えられる。一方、スピロ化合物(8)の生成はプロトンがミルセンのC₆に付加することから反応が始まっている。環化した後安定なアリルカチオン(10)が生成し、次いでヒドロキノンにFriedel-Crafts型のアルキル化が起こりさらに環化しスピロ化合物(8)が生成する。したがって、クロマン化合物(9)が優先して生成するかどうかは、ミルセンへの最初のプロトン化がどの位置に起こるかによって決まってくる。

(C₂H₅)₂O·BF₃やSnCl₄を用いた場合、ルイス酸がヒドロキノンの酸素原子に非常に強く配位するためにプロトンを遊離する。そのプロトンがミルセンの最も求核性の高い二重結合に付加しカルベニウムイオン(12)を生成したと考えられる。一方、AlCl₃を用いた場合カルベニウムイオン(11)が優先して生成した理由は明らかではないが、プロトン化はミルセンの二重結合の立体環境に影響されているようである。おそらく、AlCl₃とヒドロキノンの間で何らかのかさ高い複合体が形成し、ミルセンの二置換の二重結合—すなわち三置換の二重結合であるC₆よりはむしろ置換基の少ない共役二重結合であるC₉に選択的にプロトン化が起こったと思われる。ここでC₁とC₉のどちらでプロトン化が起こるかも問題になるが、カルベニウムイオンの安定性を考えた場合、安定な第三級カルベニウムイオン(11)の方が第二級カルベニウムイオン(13)より優先して生成することは論理的である。すなわち、AlCl₃を用いた場合、立体的な影響およびエネルギー的な有利さのためC₉でプロトン化が起こり、カルベニウムイオン(11)を経由しクロマン化合物(9)が生成したと推定できる。かさ高いブレンステッド酸で(9)への選択性が向上したことは、この説明を充分支持している。

反応を行った結果をより容易に、またより論理的に解析するため生成物のグループ化を行った。生成物は、ミ

ルセンへのプロトン化の位置により3つのグループに分類できる。最初のプロトン化がミルセンのC₉で起こり、Friedel-Craftsアルキル化、続いて環化し最終的に得られる生成物(9), (14)をグループ(A)とした。ミルセンへのプロトン化が最初にC₁で起こった場合、ジヒドロベンゾフラン体(16a), (16b), (17), (18)が生成するが、これらをまとめグループ(B)とした。プロトン化がミルセンのC₆で最初に起こり、Friedel-Craftsアルキル化さらにC₆でプロトン化し環化することにより三環化合物(15)が生成する。またC₆で最初のプロトン化が起こった後環化し、Friedel-Craftsアルキル化さらに再び環化することによりスピロ体(8)が生成する。すなわち末端の二重結合にプロトン化して生成するものを同一のグループとし、グループ(C)とした。以上の考察から、最初のプロトン化がミルセンのC₉で起こるのは、カルベニウムイオンの安定性およびプロトン化の際の立体的な影響の少なさから合理的に説明できる。したがってα-トコフェロールのモデル化合物となる(9)や(14)を選択的に得ることは触媒や反応条件を制御することにより可能であると考えた。

AlCl₃を用いた反応は、無極性溶媒中で行われるため触媒はもちろん基質である(1)もほとんど溶けていない状態、すなわち懸濁状態から始まった。そこで懸濁している固体を可溶化させ、反応条件をなるべく穏やかに行うため、まずルイス酸と等モル量の相間移動触媒の添加を試みた。AlCl₃に臭化テトラブチルアンモニウム(TBAB)を添加して反応を行ったところ、驚くべきことに反応はスムーズに進行し、収率は飛躍的に向上した(Fig. 5)。さらにジヒドロフラン体やスピロ体、トリシクロ体の生成は抑制され、(9)の比率も向上した。そこでさらに様々な第四級アンモニウムイオンを用いて反応を調査した¹⁵⁾(Table 3)。

対アニオンは、F⁻, Cl⁻, BF₄⁻, HSO₄⁻では効果がなく、Br⁻, I⁻で反応を促進した。また第四級アンモニウム塩のアルキル側鎖は、反応の進行に大きな影響を与えた。すなわち適当な大きさのアルキル鎖を有するアンモニウム塩を用いた場合、収率およびプロトン化の選択性は向上した。一方メチル、エチルのような小さなテトラアルキルアンモニウム塩では、反応を促進せず(Entries 8, 9), またEntry 17のように分子内に2つのアンモニウム塩を有する場合においても効果は見られな

Fig. 5

Table 3 Reaction of Trimethylhydroquinone and Myrcene with Aluminium Chloride and Various PTC^a.

Entry	Additive	Yield % ^b	A : B : C ^c
1	none	72	69 : 25 : 6
2	[Bu ₄ N ⁺]F ⁻ · 3 H ₂ O	<1	
3	[Bu ₄ N ⁺]Cl ⁻	43	65 : 16 : 5
4	[Bu ₄ N ⁺]Br ⁻	94	78 : 12 : 6
5	[Bu ₄ N ⁺]I ⁻	96	79 : 14 : 5
6	[Bu ₄ N ⁺]BF ₄ ⁻	<1	
7	[Bu ₄ N ⁺]HSO ₄ ⁻	20	44 : 15 : 6
8	[Me ₄ N ⁺]Br ⁻	35	60 : 20 : 10
9	[Et ₄ N ⁺]Br ⁻	54	64 : 15 : 10
10	[Pr ₄ N ⁺]Br ⁻	94	75 : 12 : 9
11	[(C ₈ H ₁₇) ₄ N ⁺]Br ⁻	77	76 : 16 : 2
12	[Bu ₃ N ⁺ Bn]Br ⁻	79	73 : 12 : 6
13	[C ₁₆ H ₃₃ (C ₅ H ₅ N ⁺)]Br ⁻	68	73 : 13 : 6
14	[C ₁₆ H ₃₃ N ⁺ Me ₃]Br ⁻	84	75 : 15 : 6
15	[C ₁₆ H ₃₃ N ⁺ Me ₂ Et]Br ⁻	98	77 : 14 : 5
16	[(C ₁₈ H ₃₇) ₂ N ⁺ Me ₂]Br ⁻	87	77 : 15 : 3
17	[Me ₃ N ⁺ (CH ₂) ₁₀ N ⁺ Me ₃]I ⁻ ₂ ^d	41	67 : 15 : 12
18	[BuP ⁺ Ph ₃]I ⁻	99	75 : 14 : 7
19	[Bu ₄ P ⁺]Br ⁻	92	74 : 14 : 6
20	[C ₁₆ H ₃₃ P ⁺ Bu ₃]Br ⁻	82	77 : 15 : 3
21	[Bu ₂ S ⁺ Me]I ⁻	92	69 : 17 : 11
22	NaI	65	66 : 21 : 9

^aUnless otherwise specified, the reaction was carried out in octane under reflux for 3h by using trimethylhydroquinone, Lewis acid, quaternary ammonium salt and myrcene which was added dropwise (1, 0.2, 0.2, 1.1 molar amount respectively). ^bYield of volatile product. ^cDetermined by GLC analysis. ^d10 mol% of catalyst was used.

かった。さらにホスホニウム塩、スルホニウム塩を用いて同様に反応を行ったところ、アンモニウム塩と同様反応を促進し、選択性を向上させた (Entries 18, 19, 20, 21)。

相間移動触媒を添加することにより反応の収率、および選択性が向上した真の理由は明らかではないが、反応様式としてはルイス酸と第四級アンモニウムイオンの間でアート錯体を形成していると考えられる。アート錯体はオクタンのような無極性溶媒中では逆ミセルを形成し、Friedel-Crafts 反応はそのミセル中で反応していると思われる。反応が終了すると同時に低極性の生成物はミセルの外に放出される。すなわちルイス酸と第四級アンモニウムイオンの間で形成されたミセルは一種の反応場を提供しているのではないかと推定される。

4 トリメチルヒドロキノンと7,11,15-トリメチル1-3-メチレン-1,6-ヘキサデカジエンとの付加反応

炭素数 10 のミルセンで良い結果を得たので、次に炭素数 20 のトリエン体との反応に応用し α -トコフェロールの合成を試みた。基質 (20) は既知の方法により調製した^{11)~13)} (Fig. 6)。

ブレンステッド酸で良い結果を得た CSA を 0.1 当量使い、(1) と (20) の反応に付したところ付加体 (21) が縮合混合物として収率 73% で得られた (Fig. 7)。次いで接触還元すると α -トコフェロールが純度 69% で得られた。さらに AlCl₃-第四級アンモニウム塩の系においてはヨウ化テトラブチルアンモニウムを用いた場合、純度がやや低かったものの、臭化テトラオクチルアンモニウムでは収率 84%、純度 83% と高い値が得られた。これにより触媒量のルイス酸により脱離基を有しない C₂₀

Fig. 6

Fig. 7

側鎖，すなわち C_{20} アルケニルとトリメチルヒドロキノンが縮合し α -トコフェロールが合成できることが明らかとなった。

(1) への共役ジエンの付加反応は，触媒量で反応を進行させることができ，触媒を選択あるいは添加剤を加えることにより高い収率で α -トコフェロールが得られるようになった。しかし，医薬品としての α -トコフェロールを得ようとした場合，収率，純度とも必ずしも満足する値ではなかった。本合成ルートは，オレフィンへのプロトン化の選択性をほぼ完全に制御できれば α -トコフェロールの合成に新しい道を切り開くことになるだろうがこの点課題は残されている。

5 トリメチルヒドロキノンとイソフィトールの縮合反応による α -トコフェロールの合成

(1) とイソフィトールの縮合反応はルイス酸によって促進され反応の条件を選べば副生成物は少なく， α -トコフェロールを収率良く与える優れた方法である。しかし前にも述べたようにアリルアルコールを用いた縮合反応は，反応の進行に伴い水を副生する。水はルイス酸の触媒活性を低下させるばかりでなく，触媒の分解も引き

起こしてしまうため，この縮合反応を完結するためには，ルイス酸は等モル以上を必要としている。また，溶媒には塩化メチレンに代表されるハロゲン系の溶媒が主に用いられている。近年，産業廃棄物の地球環境に与える影響への意識が高まり，この反応の改良法が報告されている。BASF は，長鎖アルキルアミンを添加することにより，使用する ZnCl_2 の量を削減し，ヘプタン中で反応を行うことに成功している^{16)~17)}。また，ルイス酸の使用を回避した方法として，シュウ酸とホウ酸の混合触媒系でも反応が行えることを報告している¹⁸⁾。一方，Rhône-Poulenc は，ギ酸中硫酸を用いて縮合反応を行い，ルイス酸を用いずに α -トコフェロールを得ている¹⁹⁾。いずれの方法も活性化剤の使用量の削減とハロゲン系溶剤の使用の回避を狙った産業廃棄物への対策であると考えられることができる。

筆者は (1) とイソフィトールの縮合反応で水が生成するためにルイス酸の活性が低下する点に着目し，水に対して安定な触媒を用いて 1) 触媒量での反応，2) 触媒の回収と再生，3) 非ハロゲン系溶媒での反応などの目標を掲げ，より理想的な α -トコフェロールの工業的合成法を確立しようとした。具体的には近年注目を集めている水に安定なルイス酸と金属を担持した固体触媒を用いて反応を検討した。以下，その検討結果を順に述べる。

5.1 希土類トリフラートを用いた α -トコフェロールの合成

ここ数年，これまで不可能であった水溶液中でのルイス酸触媒反応に希土類金属トリフラートおよびスカンジウムトリフラート $[\text{Sc}(\text{OTf})_3]$ が用いられ，いくつもの興味深い結果が報告されている^{20)~28)}。これらのルイス酸は水溶液中においても安定に存在し，またルイス酸活性も維持されるところに最大の特長がある。

(1) とイソフィトールの縮合反応においてまずこれらトリフラートを探索した²⁹⁾ (Table 4)。

$\text{Eu}(\text{OTf})_3$, $\text{Ho}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ は触媒量で充分反応を進行させたが，他の希土類金属トリフ

Table 4 Reaction of Trimethylhydroquinone (1) and Isophytol (3) Using Rare Earth Metal (III) Triflate^a.

Entry	Catalyst (molar amount)	Solvent	Yield/% ^b	Purity/% ^c
1 ^d	La(OTf) ₃ (0.2)	Toluene	<1	
2	Pr(OTf) ₃ (0.1)	Xylene	32 ^e	
3	Sm(OTf) ₃ (0.1)	Toluene	<1	
4	Eu(OTf) ₃ (0.2)	Xylene	84	80
5	Gd(OTf) ₃ (0.1)	Xylene	<1	
6	Dy(OTf) ₃ (0.1)	Xylene	47	92
7	Ho(OTf) ₃ (0.1)	Xylene	63	94
8	Er(OTf) ₃ (0.1)	Xylene	33 ^e	
9	Tm(OTf) ₃ (0.1)	Toluene	<1	
10	Yb(OTf) ₃ (0.2)	Xylene	59	91
11	Lu(OTf) ₃ (0.1)	Xylene	59	92
12	Y(OTf) ₃ (0.2)	Xylene	42	95
13	Sc(OTf) ₃ (0.2)	Xylene	88	97
14 ^d	Sc(OTf) ₃ (0.2)	Toluene	98	98
15 ^d	Sc(OTf) ₃ (0.2)	Benzene	98	96
16 ^f	Sc(OTf) ₃ (0.01)(1st use)	Toluene	96	95
17	Sc(OTf) ₃ (0.2)(2nd use)	Toluene	91	94
18	Sc(OTf) ₃ (0.001)	Toluene	79	96

^aUnless otherwise specified, the reaction was carried out in solvent under reflux for 3h using trimethylhydroquinone, catalyst and isophytol that was added dropwise.

^bIsolated yield. ^cDetermined by GLC analysis. ^dIt took 6h for the reaction.

^eDetermined by GLC analysis. ^fIt took 1h for the reaction. ^gThe reaction was carried out under azeotropic distillation.

ラートは反応は遅く低収率だった。また Y(OTf)₃ は反応が遅かったのに対し Sc(OTf)₃ は高い活性を示し、最も高い収率で α-トコフェロールを与えた。そこでさらに Sc(OTf)₃ を用い反応条件を検討した。

溶媒はキシレン、トルエン、ベンゼンといずれの場合においても充分満足のいく結果が得られた。また触媒の量を 1/100 モル量にしても高い収率で α-トコフェロールを与え (Entry 16), さらにわずか 1/1000 モル量の触媒を用いた場合においても共沸蒸留下で反応を行うことにより 79% で α-トコフェロールを得ることができた (Entry 18)。また触媒の回収、再利用を試みた。最初の反応の後処理によって分離された水層を濃縮、乾燥し触媒を回収した。この触媒を用い初回と同様の条件で反応を行ったところ、充分満足のいく収率で α-トコフェロールを与え、触媒の再利用が可能であることが明らかとなった (Entry 17)。

また、(1) とイソフィトールの縮合反応では通常同一の副生成物が生じているが、これらの構造を明らかにするため副生成物の単離を行った。アセチル化を行った後逆相 HPLC により分離したところ、その構造は (22a) および (22b) であった (Fig. 8)。すなわち、(1) とイソ

Fig. 8

フィトールの縮合反応によって生じる副生成物は (23a) および (23b) であるが、これらはイソフィトールが脱水して生じたジエン体が反応して生成したものと考えられる。(23a), (23b) は反応系内の酸性度が高い場合に多く生成するが、Sc(OTf)₃ を用いた場合には 2~5% と比較的多く生成することから、Sc(OTf)₃ 自信強い酸性度を持つものと思われる。また、ZnCl₂ など通常用いられているルイス酸では、塩酸などの強い酸を加えなければ十分に反応は進行しないが、Sc(OTf)₃ は単独で用いても反応を完結させたことから、この触媒のユニークな性質を伺い知ることができる。

5・2 金属イオン交換モンモリロナイトを用いた α -トコフェロール合成

固体触媒を利用した有機合成反応は近年活発に研究されているが^{(30)~(32)}、特に粘土触媒は炭素-炭素結合生成反応に多く応用され注目を集めている^{(33)~(38)}。中でもイオン交換モンモリロナイトは、金属イオンを選ぶことにより様々な酸性度を持つ触媒が容易に調製でき、原料が安価で入手容易、さらに触媒が物理的、化学的に安定なことなどの観点から活発に研究され、いくつもの興味深い結果が報告されている^{(39)~(42)}。筆者はイオン交換モンモリロナイトのこれらの特長に興味を持ち α -トコフェロールの合成に適用することを試みた。

触媒となる金属イオン交換モンモリロナイト (M-Mont) は、文献⁽⁴⁰⁾に従いナトリウムイオン交換モンモリロナイト (Na-Mont) と金属塩化物または金属硝酸塩から調製した (Fig. 9)。

(1) とイソフィトールの縮合反応にこれらの触媒を用

Fig. 9

Table 5 Reaction of Trimethylhydroquinone (1) and Isophytol (3) using Metal Ion-Exchanged Montmorillonites^a.

Entry	Catalyst	Time/h	Yield/% ^b
1	Al-Mont	3	95
2	Sc-Mont	2	91
3	Ti-Mont	2	94
4	Fe-Mont	2	95
5	Ni-Mont ^f	3	99
6	Ni-Mont (2nd use) ^f	3	98
7	Ni-Mont (3rd use) ^f	3	98
6	Ni-Mont (4th use) ^f	3	98
6	Ni-Mont (5th use) ^f	3	98
8	Cu-Mont	3	94
9	Zn-Mont	2	95
10	Ga-Mont	2	93
11	Zr-Mont	2	92
12	Sn-Mont	2	94
13	La-Mont	3	N.D. ^e
14	Sm-Mont	2	N.D. ^e
15	Na-Mont ^f	3	N.D. ^e

^aUnless otherwise specified, the reaction was carried out in octane under reflux using trimethylhydroquinone, catalyst (50 wt/wt%) and isophytol that was added dropwise. ^bDetermined by GLC analysis. ^c100 wt/wt% of catalyst was used. ^d25 wt/wt% of catalyst was used. ^eNot determined because the reaction did not proceed satisfactorily. ^fToluene was used as solvent.

い活性を調査した⁽⁴³⁾ (Table 5)。

La-Mont, Sm-Mont では反応は遅かったものの他の金属についてはいずれも高い触媒活性を示し、 α -トコフェロールが収率良く得られた。また Na-Mont では反応はほとんど進行しなかった。固体触媒の特長の一つは、後処理において反応混合物を濾過するだけで目的物と触媒が分離できることである。さらに触媒は、有機溶媒、水で洗浄した後乾燥することにより再び利用できる。実際に回収した触媒を用いて反応を行ってみたところ、5回目の利用においても初回に用いた場合とほぼ同様の収率で α -トコフェロールを与えた。

また、溶媒の検討結果を Table 6 に示す。実際に結果をみると様々なタイプの溶媒を用いても収率良く α -トコフェロールが得られた。均一反応では溶媒和が反応速度や選択性に与える影響は大きく、溶媒の選択は重要でかつ限られたものとなるが、固体触媒を用いた場合には固体表面上で反応が進行するために溶媒和の影響は比較的小さい。工業生産に際しては、コストや操作性、爆発性や人体への影響、環境への配慮という点から溶媒の選択は重要視されるが、この点イオン交換モンモリロナイトを用いた反応は幅広く溶媒を選択できることから優

Table 6 Reaction of Trimethylhydroquinone (1) and Isophytol (3) using Aluminum Ion-Exchanged Montmorillonites in Various Solvents^a.

Entry	Solvent	Time/h	Yield/% ^b	Purity/% ^c
1	Toluene	3	94	98
2	Heptane	3	88	98
3	Octane	3	98	98
4	1-Pentanol	7	94	94
5	3-Pentanone	3	94	99
6	Butyl acetate	3	93	93
7	Diisobutyl ether	3	98	99

^aUnless otherwise specified, the reaction was carried out in solvent under reflux for 3h using trimethylhydroquinone, catalyst (50 wt/wt%) and isophytol that was added dropwise. ^bIsolated yield. ^cDetermined by GLC analysis.

れた特長を有しているといえる。

イオン交換モンモリロナイトは、反応終了後の回収が容易であり再利用も可能であったことから、当初予想していた以上に α -トコフェロールの合成に有効であった。現在のところフラスコ内で反応を行っているが、固体触媒の長所をさらに生かし、カラム内で反応を行う流動システムも期待できる。基質の溶解性やカラム内反応温度、圧力などいくつか課題はあるが、原料を注入しカラムから目的物が流出してくるという理想的なシステムも夢ではないと考える。

6 おわりに

共役ジエンを用いて α -トコフェロールを得る試みは、反応の選択性を向上させることには成功したがまだ完全ではなく、医薬品を合成するに満足な方法には至っていない。しかし、イソフィトールを用いた反応では、高い収率と選択性で反応を進行させることのできる触媒として $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ やイオン交換モンモリロナイトを見いだすことができた。これらの触媒は回収や再利用ができ、さらに安全で環境にも優しい溶媒が選択できる。

近年、フロンに限らずハロゲン化合物全般にわたって人体や環境への配慮が強く求められている。これまで低分子ハロゲン化炭化水素化合物は、液体としても気体としても取り扱い、生活品、工業用途には非常に有用な物質であった。また、引火性が少なくまた有機化合物を良く溶解し、有機合成においても欠かすことのできない物質であった。しかし、人体や環境への影響を考えた場合、工業生産では今後使用できないということを有機化学者は強く認識しておく必要がある。

筆者は α -トコフェロールの合成を通し、効率的な反応の開発のみならず、社会的な背景を充分考慮して研究を行ってきた。21世紀に向け地球環境を意識した研究

がさらに活発に行われることを期待したい。

なお、本研究は名古屋大学工学部で行われたもので、本研究を遂行するにあたり終始ご指導、ご助言を賜りました山本 尚 教授に深く感謝いたします。

(受付: 1996年4月5日, 受理: 1996年6月20日)

文 献

- 1) T. Ichikawa, T. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 1224 (1968).
- 2) H. Mayer, O. Isler, "Methods in Enzymology", ed by S.P. Colowick, N.O. Kaplan, Academic Press: New York (1971), Vol. XIII, p. 241.
- 3) P. Schudel, H. Mayer, O. Isler, "The Vitamins," ed by W.H. Sebrell, R.S. Harris, Academic Press: New York (1972), Vol. V, p. 168.
- 4) F.M.D. Ismail, M.J. Hilton, M. Stefinovic, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3795 (1992).
- 5) 佐藤菊正, 栗原良枝, 有合化, **20**, 824 (1962).
- 6) 島岡順雄, 勝井五一郎, "ビタミンE" 朝倉書店 (1973) p. 63.
- 7) M.H. Stern, T.H. Regan, D.P. Maier, C.D. Roberson, J.G. Thweatt, *J. Org. Chem.*, **38**, 1264 (1973).
- 8) L. Bolzoni, G. Casiraghi, G. Casnati, G. Sartori, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 684 (1978).
- 9) V.K. Ahluwalia K.K. Arora, R.S. Jolly, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1982**, 335.
- 10) 松田照夫, 公開特許, 昭59-22 5177.
- 11) C.G. Cardenas, Z.U. Din, *US Pat.* **4 168 271** (1979).
- 12) 浜村吉三郎, 大貫 豊, 奈良部幸夫, 久竹義彦, 番場孝, 貴島静正, 日本特許, 215 736 (1989).
- 13) 浜村吉三郎, 大貫 豊, 奈良部幸夫, 久竹義彦, 番場孝, 貴島静正, 日本特許, 285 633 (1989).
- 14) M. Matsui, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2657 (1995).
- 15) M. Matsui, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2663 (1995).
- 16) J.L. Finnan, *US Pat.* **4 634 781** (1987).
- 17) J.L. Finnan, *US Pat.* **4 639 533** (1987).

- 18) P. Graffen, H. Kiefer, H. Jaedicke, *DE Pat.* 4 208 477 (1992).
- 19) C. Pierre, C. Jacques, *FR Pat.* 2 666 581 (1990).
- 20) S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1991, 2187.
- 21) S. Kobayashi, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.*, 33, 1625 (1992).
- 22) S. Kobayashi, I. Hachiya, H. Ishitani, M. Araki, *Tetrahedron Lett.*, 34, 3755 (1993).
- 23) I. Hachiya, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 58, 6958 (1993).
- 24) S. Kobayashi, I. Hachiya, H. Ishitani, M. Araki, *Synlett.*, 1993, 472.
- 25) S. Kobayashi, I. Hachiya, T. Takahori, *Synthesis*, 1993, 371.
- 26) S. Kobayashi, I. Hachiya, *J. Org. Chem.*, 59, 3590 (1994).
- 27) S. Kobayashi, I. Hachiya, Y. Yamani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67, 2342 (1994).
- 28) S. Kobayashi, *Synlett.*, 1994, 689.
- 29) M. Matsui, N. Karibe, K. Hayashi, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 68, 3569 (1995).
- 30) A. McKillop, D.W. Young, *Synthesis*, 1979, 401, 48.
- 31) P. Laszlo, A. Cornelis, *Synthesis*, 1985, 909.
- 32) F.J.A. Kellendonk, J.J.L. Heinerman, R.A. van Santen, A. McKillop, D.W. Clossold, T.J. Pinnavaia, A. Foucaud, J.M. Adams, "Preparative Chemistry Using Supported Reagents," ed by P. Laszlo, Academic Press, New York, (1987).
- 33) T.J. Pinnavaia, *Science*, 220, 365 (1983).
- 34) J.A. Ballantine, J.H. Pernell, J.M. Thomas, *J. Mol. Catal.*, 27, 157 (1984).
- 35) Laszlo, P. *Science*, 235, 1473 (1987).
- 36) J.M. Thomas, C.R. Theocharis, "Modern Synthetic Method," Vol. 5, ed by R. Scheffold, Springer-Verlag, Berlin (1989) p. 249.
- 37) Y. Izumi, K. Urabe, M. Onaka, "Zeolite Clay, and Heteropoly Acid in Organic Reactions," VCH: Weinheim (1992), Chapter 1, p. 21.
- 38) M. Balogh, "Organic Chemistry Using Clays," Springer-Verlag, New York (1993).
- 39) M.M. Mortland, K.V. Raman, *Clays. Clay. Miner.*, 16, 393 (1968).
- 40) M. Kawai, M. Onaka, Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 1237 (1988).
- 41) K. Higuchi, M. Onaka, Y. Izumi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1035.
- 42) K. Higuchi, M. Onaka, Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 66, 2016 (1993).
- 43) M. Matsui, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63, 137 (1996).

日本油化学会誌本号掲載 論文要旨

[総説]

新時代に向けた α -トコフェロールの合成

松 井 誠

エーザイ株式会社 筑波研究所

(〒300-26 つくば市東光台 5-1-3)

以下に示す二つの方法によって α -トコフェロールの合成を行った。最初にルイス酸とブレンステッド酸を用いてトリメチルヒドロキノンと7,11,15-トリメチル-3-メチレン-1,6-ヘキサデカジエンの反応を行った。モデル実験としてミルセンを用いた場合、(+)-10-カンファースルホン酸及び塩化アルミニウム-テトラアルキルアンモニウム=ハライドの系ではFriedel-Crafts反応が進行し、収率良く目的とするクロマン化合物が得られるのに対し、ジエチルエーテル-三フッ化ホウ素 (1/1) や四塩化スズのようなルイス酸を用いた場合には選択的にスピロ化合物が得られた。次に、希土類トリフラート、スカンジウムトリフラート及びモンモリロナイトを用いたトリメチルヒドロキノンとイソフィトールの反応を検討した。この中でスカンジウムトリフラートとイオン交換モンモリロナイトは高収率、高純度で α -トコフェロールを与える優れた触媒であることを見いだした。これらの触媒は、様々な溶媒中で活性であり、また回収、再利用が可能であった。これらの触媒を用いた合成法は、環境に優しくまた、工業規模にも適用できると思われる。

(連絡者：松井 誠) Vol. 45, No. 9, 821 (1996).

[報文]

2価の荷電分離型陽イオンを対イオンにもつアルキルスルホン酸塩のミセル形成に及ぼす圧力効果

師 井 義 清^{*1}・甲 斐 禎 章^{*2}・村 田 義 夫^{*2}・田 中 満^{*2}^{*1} 九州大学理学部化学教室 (〒812-81 福岡市東区箱崎 6-10-1)^{*2} 福岡大学理学部化学教室 (〒814-80 福岡市城南区七隈 8-19-1)

2価の荷電分離型陽イオンを対イオンにもつアルキルスルホン酸塩 [1,1'-(1, ω -エタンジイル)ビスピリジニウム-ドデカンスルホン酸及び1,1'-(1, ω -デカンジイル)ビスピリジニウム-テトラデカンスルホン酸]の溶液物性に及ぼす圧力効果をミセル形成から検討した。塩の水溶液の電導度に及ぼす効果では、cmc以下の濃度で圧力の増加とともに前者の電導度は減少したが、後者は反対に増加した。これは長い疎水基を間にもつ後者の対イオンが常圧でテトラデカンスルホン酸イオンと会合状態にあり、圧力の増加とともに会合破壊が進行していくことを示唆する。両者の塩のcmcは通常のイオン性界面活性剤と同様に約130 MPの圧力で極大を示した。また、cmcの圧力依存性からミセル化に伴う体積変化を求めたところ、前者の塩の方が大きな圧力変化を示した。この結果は、前者のミセルの大きな会合数及び長い動的半径に起因していた。後者の塩では、長い疎水基をもつ対イオンがミセル形成を支配していることが判明した。

(連絡者：師井義清) Vol. 45, No. 9, 833 (1996).

[報文]

セトウチマイマイのスフィンゴ脂質 (第1報)
内臓部のセラミドモノヘキシッドとスフィンゴホスホノ脂質

岸 根 秀 樹・有 富 泰 子・林 陽

近畿大学理工学部化学教室 (〒577 東大阪市小若江 3-4-1)