薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
116 (9) 748-752 (1996)

3-Hydroxy-dihydrosantonin と TsOH の反応. Dihydrocotunolide の形式的合成

川又 健,^{*,a} 竹中恵子,^b 辻 忠和^b

慶応義塾大学医学部・薬化学研究所,^a 日本女子大・理学部^b

Reaction of 3-Hydroxy-dihydrosantonin with TsOH. A Formal Synthesis of Dihydrocotunolide

Takeshi KAWAMATA,^{*,a} Keiko TAKENAKA,^b and Tadakazu TSUJI^b

Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Keio University,^a

Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan and

Faculty of Science, Department of Chemical and

Biological Sciences, Japan Women's University,^b

Mejirodai, 2-8-1, Bunkyo-ku,

Tokyo 112, Japan

(Received March 29, 1996)

In connection with our another project a relatively large quantity of **5** was required. We, therefore, investigated the reaction of **3** with TsOH; this gave a diene mixture **7a**, **7b**, **6** and **5** in a ratio of 8:2:4:1. Almost the same 8:2:1 "equilibrium mixture" of the dienes **7a**, **7b** and **5** was also obtained when the purified samples of **5** and **7a** were independently treated with TsOH under the same conditons.

The above results suggest that the dienes might be produced in the following way; β -elimination of H₂O from **3** gives a homoannular diene **5**. The protonation to the more electron-rich tetrasubstituted C₄-C₅ double bond of **5** from the less hindered α -side followed by the isomerization of the double bond gives **7a**. **7b** is formed *via* **7a** and/or **5** by the double bond isomerizations. On the other hand, **6** is formed by concerted elimination of H₂O between C₃-OH and C₆-H.

As a result of these studies, the synthetic precursor of dihydrocostunolide **7b** which was already prepared by Corey in 6 steps (*ca.* 7%) from santonin was synthesized in 3 steps (*ca.* 6%) from the latter.

Key words—3-hydroxy-1,2-dihydrosantonin; dihydrocostunolide; double bond isomerization; formal synthesis

我々は抗マラリア剤 Quinghaosu (A)¹⁾ 関連化合物の合成を企画した際、A 同様菊科植物から得られるサントニン **1** の誘導体 **5** を大量に必要とした。**5** は **3** のメシル化体 (**4**) を塩基を用いて脱メタンスルホン酸して得られることが報告されている。²⁾ しかし、この方法では **5** の収率が極めて低いため、**5** の収率の向上を目的として **3** と *p*-トルエンスルホン酸 (TsOH) との反応を検討した。その結果、この反応の主成績体は予想に反し、**4** の塩基による脱メタンスルホン酸で得られる **5** と **6** ではなく新規なジェン異性体 **7a** であることが判明した。さらに、この反応成績体混合物から dihydrocostunolide の合成前駆体 **7b**³⁾ が単離できた。以下、この間の経過につ

Fig. 1

いて報告する。

1を文献記載の方法⁴⁾に従って、トリストリフェニルホスフィンロジウムクロリド $[(Ph)_3P]_3RhCl^3$ を用いて部分接触水素化後、 C_3 位ケトンアルミニウムイソプロポキシド $Al[(OCH(CH_3)_2)_3]$ で還元し調製した 3を TsOH と 45 分間加熱・還流した。反応混合物をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し 3 種の成績体を単離した。分離した mp 142—144°C 及び mp 83—84°C の結晶はそれぞれ別途合成した 5 及び 6 の IR と完全に一致した。最も高収率で得られた mp 101.5—103.5°C の結晶は高分解能マススペクトル (HRMS) よりその分子式は $C_{15}H_{22}O_2$ で、IR の 3015 cm^{-1} の吸収からアルケン、 1760 cm^{-1} の吸収から五員環ラク톤の存在が示唆された。さらに、UV が 230 nm に極大吸収を有することから β -フェナンドレン (B)⁵⁾ に見られるような 6 員環エキソ共役ジェン構造を有することが支持された。よってこの化合物の構造は 7a と推定された。これを確認するため 7a と同様に eudesmane 骨格を有し、 C_4 位にエキソ二重結合を持ち、 C_5 - αH を有する 1-acetylerivanin (C)⁶⁾ と 7a の NMR の比較を行った。

7a の C_6 -位は 4.00 ppm (1H, t, $J=10.38$) に観測され、前者のそれ [4.03 ppm (1H, t, $J=11$)] とよく一致することから 7a の C_5 , C_6 及び C_7 の立体配置は C と同じ C_5 - αH , C_6 - βH 及び C_7 - αH であると推論される。また、7a に見られる 5.10 及び 5.29 ppm の吸収は典型的なエキソメチレンのそれに帰属され、C のそれら (5.04 及び 5.20 ppm) とよく対応する。5.65 ppm (1H, m) は磁氣的に非等価な 2 個以上の、また、6.12 ppm (1H, dd, $J=9.64, 2.7$) は磁氣的に非等価な 2 個のプロトンの影響を受けていることを示し、それぞれ C_2 と C_3 位の水素に帰属され、7a 構造を支持した。

しかし、上記のカラムクロマトグラフィーで純粋にできなかった画分の TLC には化合物 5 のスポット上に overlap して他の物質の存在がわずかに認められた。この物質は、cypereneepoxide から誘導された D をシクロヘキサン中、中性アルミナ (grade II) で処理すると共役ジェン E と F が約 2:3 の比率で生成することが報告されている⁷⁾ ことを考え合わせ、7b であると予測した。そこで、このフラクションについて慎重に prep-TLC 分離を繰り返し、mp 95.5—

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

98°Cの結晶を単離した。このもののIR及びNMRを含むすべての物理定数は予想した**7b**の文献値とよく一致した。

7bの収率及び収量の向上を目的として**3**を比較的大量(2 g)に用い、5時間反応した。**7b**の単離収率は約6%で、この際の生成比は**7a**:**7b**:**5**:**6**=8:2:1:4であった。

次に、生成機構についての知見を得る目的で単離精製した**5**と**7a**について上記の反応条件(TsOH存在下 benzene 中加熱・還流 45 min)で処理し反応成績体の存在比をNMRでチェックした。ともに、**7a**:**7b**:**5**=8:2:1の比を与えた。なお、各成績体の生成比はNMRにおける**7a**, **7b**及び**5**のC₁₀-Me (0.86, 0.92と1.0 ppm)の面積強度比から求めた。

上記の結果から各成績体は次のような機構で生成するものと考えられる。すなわち、**5**と**6**はそれぞれ図に示したa-ルート、b-ルートを経て生成する。**7a**は**5**の二重結合のうち、より電子密度の大きい4置換二重結合、すなわち、C₄-C₅位の二重結合へのプロトン付加、恐らく、C₁₀位のメチル基の立体障害によつてα側への付加後、C₁₅位のメチル基の水素が脱離して生成する。**7b**は**5**あるいは**7a**の二重結合の異性化により生成する。なお、**7a**は酸性条件下これら3者の間でもっとも熱力学的に安定と考えられる。

以上、**3**はTsOHと処理すると、**3**をメシル化後塩基処理する際得られるジェン誘導体(**5**及び**6**)とともに**7a**, さらに**7b**を与えた。

すなわち、本反応により既知化合物**3**から1段階、サントニンから3行程でCoreyら³⁾によるdihydrocostunolide合成の中間体、**7b**が合成され、dihydrocostunolideの形式的合成が達成で

Fig. 5

きた。なお、サントニンから **7b** までの収率は Corey らの場合とほぼ同じ (ca. 6%) である。

実 験 の 部

IR は日立 260-10, UV は日立 340, NMR は JEOL-GSX270, MS は JEOL JMS D-300 を用い測定した。mp は Gallenkamp Melting Point Apparatus を用い、未補正である。TLC は Merck silicagel 60F 254 を用い、発色はリンモリブデン酸 5% 溶液にて行った。prep-TLC は Merck silicagel 60F 254 (0.5 mm) を、カラムクロマトグラフィーには Merck silicagel 60 (70—230 mesh) を使用した。

1,2-Dihydro- α -santonin (2) 文献記載の方法に準拠して合成する。mp 100.4—101°C (mp 102°C).⁸⁾ IR は文献記載のデータに一致した。

3-Hydroxy-dihydrosantonin (3) 文献記載の方法³⁾に準拠して合成する。TLC, *R_f* 値 0.47 (エーテル)。IR (KBr) ν : 3480 (m), 3300, 2930, 1785, 1460, 1340, 1320, 1250, 1145 (s), 1035 (s), 985 (s) cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.23 (3H, d, $J=7.92$), 1.94 (3H, d, $J=10.88$), 2.01 (3H, d, $J=10.48$), 3.88 (1H, brs), 3.98 (1H, t, $J=6.19$), 4.58 (1H, t, $J=11.08$). HRMS m/z : 250.1591 (Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 250.1568).

3-Hydroxy-dihydrosantonin (3) と TsOH の反応 a) **3** (1.025 g) をベンゼン (40 ml) に溶解し, TsOH (52 mg) を加え 45 分間加熱・還流する。反応液を 5% NaHCO_3 , sat. NaCl で洗浄し, 無水 MgSO_4 で乾燥する。溶媒を留去し, 得られた黄色半固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。最初の画分から 51 mg (5.36%) の **6** が得られる。次の分画から 43 mg (4.52%) の **6** が得られた。第三の分画 (115 mg) は TLC のスポットがほとんど重なっていたので prep-TLC を繰り返し行い分離した。**5** を 53 mg (5.59%) と **7b** を 33 mg (3.47%) を得た。最後の分画からは **7a** が 100 mg (10.5%) 単離された。

5: mp 143—144°C. IR (KBr) は文献記載の方法²⁾によって別途合成した標品のそれと一致した。

6: mp 83—84°C. IR (KBr) は文献記載の方法²⁾によって別途合成した標品のそれと一致した。

7a: mp 101.5—103.5°C. $[\alpha]_D + 29.6^\circ$ (c 1.34; CHCl_3). IR (KBr): 3025, 1775, 1465, 1387, 1240, 1155, 1115, 1030, 877 cm^{-1} . UV (MeOH) 229 nm (ϵ 12900). NMR (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, s), 1.24 (3H, d, $J=6.93$), 4.00 (1H, t, $J=10.38$), 5.01 (1H, s), 5.29 (1H, s), 5.65 (1H, m), 6.12 (1H, dd, $J=9.6, 2.7$). HRMS m/z : 232.1460 (Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 232.1463).

7b: mp 95.5—98°C. $[\alpha]_D + 66.7^\circ$ (c 0.195; CHCl_3). IR (KBr): 1785 (s), 1640 (w), 1580 (w), 1460 (m), 1445 (m, sh), 1235 (ms), 1195 (ms), 1155 (ms), 1120 (ms), 1020 (s), 995 (s), 985 (sh), 865 (m), 726 (s) cm^{-1} . UV (MeOH) 262.5 nm (ϵ 4400). NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (3H, s), 1.23 (3H, d, $J=6.91$), 1.97 (3H, s), 4.05 (1H, dd, $J=11.6, 9.7$), 5.53 (1H, d, $J=9.4$), 5.70 (1H, m), 5.80 (1H, dd, $J=9.1, 9.2$). EI-MS m/z : 232 (M^+). HRMS m/z : 232.14634 (Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 232.14634). [文献値 mp 95—97°C. $[\alpha]_D + 70.5^\circ$ (c 0.6; CHCl_3). IR (CCl_4): 1785 (s), 1640 (w), 1585 (w), 1455 (m), 1445 (m, shoulder), 1230 (ms), 1190 (ms), 1155 (ms), 1120 (ms), 1020 (ms), 1000 (s), 985 (m), 865 (m), 726 (s) cm^{-1} . UV (MeOH) 262 nm (ϵ 4900). NMR (60 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (3H, s), 1.21 (3H, d, $J=7$), 1.98 (3H, s), 4.08 (1H, m), 5.68 (3H, m). Anal. Found. C, 77.71; H, 8.80 (Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 77.55; H, 8.68)].

b) **3** (2 g) をベンゼン (40 ml) に溶解し, TsOH (50 mg) を加え 5 時間加熱・還流する。反応

液を 5% NaHCO_3 , sat. NaCl で洗浄し, 無水 MgSO_4 で乾燥する. 溶媒を留去し, 得られた黄色半固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, **6**: 325 mg (17.5%) と **5a**, **7a** 及び **7b** が 973 mg からなる分画に分離する. 後者について再度シリカゲルカラムクロマトグラフィーと prep-TLC を行い, **5**: 57.5 mg (3.1%), **7b**: 105.6 mg (5.68%), **7a**: 449.6 mg (24.2%) に分離した.

5 と TsOH の反応 **5** (24 mg) をベンゼン (2 ml) に溶解し, TsOH (cat.) を加え 50 分間加熱・還流する. 反応液を 10% NaHCO_3 , sat. NaCl で洗浄し, 無水 MgSO_4 で乾燥する. 溶媒を留去し 23 mg (96%) の結晶性物質を得る. NMR から成績体の比を求める. **7a**:**7b**:**5**=8:2:1.

7a と TsOH の反応 **7a** (12 mg) をベンゼン (2 ml) に溶解し, TsOH (cat.) を加え 50 分間加熱・還流する. 反応液を 10% NaHCO_3 , sat. NaCl で洗浄し, 無水 MgSO_4 で乾燥する. 溶媒を留去し 12 mg (100%) の結晶を得る. NMR から成績体の比を求める. **7a**:**7b**:**5**=8:2:1.

引用文献

- 1) Quinghaosu Antimalaria Coordinating Reseach Group, *Chin. Med. J.*, **92**, 811 (1979).
- 2) Tani S., Fukuyama N., Kiyokawa H., Musallam H. A., Pick R. O., Lee K.-H., *J. Med. Chem.*, **28**, 1743 (1958).
- 3) Corey E. J., Hortmann A. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5736 (1965).
- 4) Green A. E., Muller J., Ourisson G., *J. Org. Chem.*, **39**, 186 (1974).
- 5) Brooke H., Evans L. K., Gillam A. E., *J. Chem. Soc.*, **1940**, 1453.
- 6) Mengi N., Taneja S. C., Mahajan V. P., Mathela C. S., *Phytochemistry*, **30**, 2329 (1991).
- 7) Bang L., Ourisson G., *Tetrahedron*, **29**, 2097 (1973).
- 8) Hendrickson J. B., Bogard T. L., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1678.