ビタミンAの合成

尖 戸 圭 一*

A Synthesis of Vitamin A

Keiiti SISIDO

有機合成化学協会創立20周年記念講演会にご招待を受けたことは、この方面を専攻する一学徒としてまことに光榮の至りである。偶々この機に一応の成功を得た掲題の研究につき、その概要、経過を述べ、ご批評、ご教示を得たいと思う。

ビタミンA合成の縮合反応については、すでに有機合成化学協会誌、17巻 257-282 ページ（昭和34年）に詳細な解説を書かせていただいた。この研究はその後に行なったものであるが、その間に派生した問題とあわせ、しるすことにする。

I 序

ビタミンA (以下 VA と略す) の化学構造は 1931 年 Karrer ら¹⁾によって、次のように定められたが

以来その合成について多数の研究が行なわれた。1937年
に Kuhn ら²⁾ がはじめて生理的活性のある製品を合成
したと報告しているが、これは追試に成功しないとい
うこともあり、確実に VA の全合成が成功したと認めら
れるのは1956年以降のことである。その後今日まで種々
の新方法が競って発表されているけれども、現在工業的
に合成するとなると、ドイツでの方法は判らないが、
英、米などではスイスのロッシュ社の方法に限られると
いってよい³⁾。この事実は VA 合成の有機反応がかなり
の難問題を含んでおり、一見円滑に実施できそうな合成
フローシートにも、予期しない障害がいくつかひそんで
いることを暗示する。

その一例としてレトロ体の生成を挙げなければなるまい。VA 合成は、いずれの方法もスミレにおいてを有する香料 β -ヨノン¹⁾を原料として進むが、それより製取

した β -ヨノール誘導体 (1) を脱水する時、希望する前向き脱水生成物 (2) よりも、後向きに脱水が起ったいわゆるレトロ体 (3) を与える場合の方が多いからである。

このレトロ体は VA としての活性を持たない。したがって合成に当ってはこのようなレトロ体の生成を避けることが重要な課題となる。

Isler ら⁴⁾の前述ロッシュ法は、 C_{13} 化合物たる β -ヨノンを出発物とする点、いずれの VA^+ 合成とも同じであるが、これを C_{14} 化合物とし、 C_6 化合物とあわせ C_{20} の VA とする。この方法は巧みにレトロ体を避けるよう考案されており、工業的成功を得ている所以であろう。詳細については、前の解説に述べたので、簡易に記すが、 β -ヨノンにダルザン反応を用いてヨノン環の二重結合が

* 京都大学工学部 (京都市左京区吉田本町)

孤立している β - C_{14} アルデヒドとし、これにメチルビニルケトンとアセチレンとより合成した C_6 化合物のグリニャール体(4)を結びつけてジオール体とし、三重結合をリンドラー触媒で半還元し、2個ある水酸基のうち、第一アルコールのみをアセチル化して保護し、最後の脱水工程においてはじめて VA の完全な共役系に導いている。

すなわちこの方法の特徴は、各中間体が、側鎖共役系と環二重結合との共役が切れた化合物を用いることにより、前述のレトロ体の生成を防ぎ、最後の脱水工程においてはじめて VA の高度な共役系を作り出している点にある。

II 新しい別途合成法原理

今回の方法は C_{13} のヨノンに C_2 のアセチレンを付けて C_{15} 体とし、これに C_5 のツワブキ酸誘導体(5)を縮合させて C_{20} の VA にするものである。

→ VA 酸 → VA

この場合もレトロ体の生成を防ぐには、ヨノン環と側鎖二重結合系との共役を断ち切った化合物を用いなければならない。こうした化合物として、新規物質 C_{15} アセチレン体(6)

を選んだ。すなわち(6)によると、介在するメチレン基により、側鎖と環との二重結合が孤立することとなるので、レトロ体ができないのである。

III γ -オキソ-ツワブキ酸エステルの合成

γ -オキソ-ツワブキ酸エチル(5)はイソプレン骨格を有し、 C_6 残基としてビタミンAその他のテルペノイド合成の中間体として考がえられる興味ある化合物である。ちなみに「ツワブキ酸」とは明治中年わが国の下山教授がツワブキの成分として発見せられ、これを Senecio-säure 英名 senecioic acid) と翻訳して発表せられたものであり、朝比奈教授がその構造を確立せられた。この事実を調査せず、「セネシオ酸」などと称するむきのあるのは、まことに遺憾である。

γ -オキソ-ツワブキ酸エステルの合成法については、すでに発表済み⁵⁾である。それ以前の方法によると、ツワブキ酸(β, β -ジメチルアクリル酸, β -メチルクロトン酸)エステルより出発し、 γ -アセトキシ-ツワブキ酸エステル、 γ -ヒドロキシ酸エステルを経由して目的物に至るのであるが、

収率低く、セレン化合物の悪臭が残し、純度の高いものは得られなかった。しかるにツワブキ酸の γ 位を臭素化し、これを Kröhnke 法によってアルデヒドに変えると収量よく純品が得られることが判った。

臭素化は N-ブロム-コハク酸イミドを用いるよりも、高度希釈法による直接臭素化の方がよい。この臭化物をピリジンで処理してピリニジウム塩とし、ニトロソ-ジメチルアニリンを働かせてニトロソ体とし、それ

を加水分解して目的物とする。

上述のように従来の方法は無水亜セレン酸を使うものであるが、それを追試した処によると、セレン化合物の悪臭を除去することができず、本体の香気を識別すること不可能なものである。しかるに Kröhnke 法によった製品は高純度であり、西瓜と全く同じ特有の芳香があることが見出された。本化合物はイソプレン骨格を有しており、しかも未酸化体はツワブキ中にあるのであるから、西瓜本来の成分であろうかと考えて検索を試みたが陰性であった。

VI C₁₅ アセチレン炭化水素の合成

上述のように今回中間体として使おうと考えた C₁₅ 炭化水素は文献未記載のものであるが、次のようにして合成しようと試みた。

以上のうちエチニル-ジヒドロ-β-ヨノールまでは文献記載^{6,7)}のあるものであるが、脱水反応は未知であった。

もともと三重結合に隣接する水酸基の脱水反応は α-ヒドロキシ酸の場合と同じく、電子吸引性のために困難があることは周知の通りであるが、本ヨノールの場合

は、側鎖メチルの方へ脱水が起ることも考えられるので異性体 (7) を生成する可能性があり一層複雑になる。

種々検討を行なったが、50%硫酸、無水酢酸・硫酸、無水リン酸、p-トルエンスルホン酸、酸性硫酸カリ、無水シュウ酸などはいずれも駄目であった。またフェニルイソシアナートを用いると、ヘテロ五員環のオキサゾリジノンとなることが判った⁸⁾。リン酸アルミニウムを用いてはじめて成功を見たが、減圧下、気相で 230°C 位で反応を行なわせると、紫外、赤外、核磁気共鳴測定の結果、(7) ではなく、(6) が得られていることが判った。

しかるにオキシ塩化リン・ピリジン法によると、ホフマン制に従って (7) 型のメチル基の方へ脱水が起ったものが得られる。

V C₁₅ + C₅ 反応

上述の C₁₅ アセチレン体 (6) に臭化エチルマグネシウムを作用させて、アセチレンの活性水素を臭化マグネシウム基で置換し、これを C₅ のオキシ-ツワブキ酸エステルと反応させる。オキシ-ツワブキ酸エステルはグリニャール化合物と反応するカルボニル基 2 個を有してはいるが、アルデヒド基の方が易反応性であることを利用し、低温、逆滴下法を用いて成功した。かくて得た油状物質は赤外線吸収スペクトル測定により目的物と考えたが、これを半還元に付した。

半還元には、上述ロッシュ法にならってリンドラー触媒も使って見たが、W6 型ラネー・ニッケルを用いた方が好結果を挙げえた。

VA 酸

最後の工程は、かくて得られたカルピノールの脱水である。種々の穏和な脱水剤を試みたが、オキシ塩化リン・ピリジン法を用いたところ、タールを副生して黒色油状体ができしたが、そのヘキサン可溶分をアルミナ・クロマトグラフィーにかけ、紫外、赤外吸収、ともに VA 酸エステルであることを示す部分を得た。これをカセイソーダでケン化したのに VA 酸の結晶が取れた。融点、紫外線吸収波長、その強度より総合して全トランス体である。

現在の処まだ収率がよくないので、その向上についてさらに研究中である。 (昭和37年9月25日受理)

文 献

- 1) Karrer, Morf, Schöpp, *Helv.* **14** 1036, 1431 (1931)
- 2) Kuhn, Morris, *Ber.* **70** 853 (1937)
- 3) Sims, *Manuf. Chem.* **28** 128 (1957)
- 4) Isler et al., *Helv.* **30** 1911 (1947)
- 5) Sisido, Kondô, Nozoki, Tuda, Udô, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 2286 (1960)
- 6) Naves et al., *Helv.* **32** 206 (1949)
- 7) Oroshnik et al., *J. Am. Chem. Soc.* **71** 2062 (1949)
- 8) Sisido, Hukuoka, Tuda, Nozaki, *J. Org. Chem.* **27** 2663 (1962)