(昭和 42 年 3 月 22 日受理)

プロトアネモニンの光化学的二量化反応に よるアネモニンの合成

杉 山 登*・片 岡 寛*・山 田 和 俊*

The Synthesis of Anemonin by the Photochemical Dimerization
of Protoanemonin

Noboru SUGIYAMA* Hiroshi KATAOKA*, and Kazutoshi YAMADA*

Anemonin (1) was synthesized by photochemical dimerization of protoanemonin (2). Thus, a methanol solution of (2) was irradiated at -50°C under a 250 W high pressure mercury lamp to obtain a crystalline dimer (1), mp 153°C , and polymers.

Catalytic hydrogenation of (1) yielded tetrahydroanemonin, which, with subsequent oxidation with potassium permanganate, gave dilevulinic acid, mp 158°C . Tetrahydroanemonin was reduced with lithium aluminium hydride to obtain a tetraol derivative (8), which showed no signal in its n.m.r. spectrum less than 4τ and was not oxidized with lead tetraacetate. The configuration of (1) has thus been established to be (9).

概 要

プロトアネモニンの種々の溶液を -50°C に冷却し、紫外線を照射して、好収量でアネモニンを得た。さらにアネモニンを還元し、テトラオール体とし、その立体構造を検討し、ラクトン環がトランス型で結合していることを証明した。なお、本反応における溶媒による速度の変化を検討し、あわせて反応機構についても考察を試みた。

I. 緒 言

アネモニンはウマノアシガタ属(キンポウゲ, キツノボタン, など)に含まれる毒性成分で, 1792 年, M. Heyer によりはじめて天然物より抽出, 単離された¹⁾。その後多くの研究者によりその構造が研究されたが²⁾, 1914 年, 朝比奈はその構造として (1) を提出し, 合成

により (1) の平面構造を確定した³⁾。しかしその立体構造は最近まで知られていなかった⁴⁾。

また, アネモニンの合成についても多くの報告があるが⁵⁾, これらはプロトアネモニン (2) の熱による二量化, あるいは室温放置による二量化^{5a), b)}であり, この二量化に際しての光の影響については何ら報告がない。さらに, 今までの報告による合成アネモニンは収率が良くない上に, その融点にもかなりの差がみられる⁵⁾。

なお, 有機化合物の合成における光化学反応の利用は近年非常に注目されており, 特に α, β -不飽和ケトン類の紫外線による環形成の反応については, 幾多の研究が行なわれている。特に, 四員環化合物など, ひずみの大

* 東京教育大学理学部化学科 (文京区大塚 3-29-1)

* Department of Chemistry, Tokyo Kyoiku Univ., (29-1, 3-Chome, Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo)

きい小員環を有する化合物の合成に一つの有力な手段となっている。たとえば、ベンジリデンアセトンに紫外線を照射し、ジフェニル-ジアセチルシクロブタンを得⁶⁾、ケイ皮酸からはトルキシニン酸(4)が合成され⁷⁾、プソイドヨノンから四員環を有する化合物が合成されている⁸⁾。

そこで著者らは、 α, β -不飽和ケトン類であるプロトアネモニンの各種溶液を -50°C で紫外線 (250W 高圧水銀灯) を照射し、好収量でアネモニンが生成することを確認め、さらにこれらの溶液での反応の速度の変化および反応機構について検討を試みた。

II. 結果および考察

本研究に使用したプロトアネモンは、L. Wolff⁹⁾ および E. Shaw の方法¹⁰⁾ によりレプリン酸より合成した。

プロトアネモンは強い刺激臭を有する油状物質で、既知物質であるが、次の物理定数を有するものであることが認められた。紫外吸収スペクトル, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 260m μ (ϵ 13000), 赤外吸収スペクトル, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3080cm $^{-1}$ (ν_{CH} オレフィン), 1775, 1750cm $^{-1}$ ($\nu_{\text{C=O}}$, α -水素を有する α, β -不飽和五員環 ラクトン), 1650 cm $^{-1}$ ($\nu_{\text{C=C}}$), 1130 cm $^{-1}$ ($\delta_{\text{C-O-C}}$), 890cm $^{-1}$ (δ_{CH} 末端メチレン)。合成プロトアネ

モニンのメタノール溶液は、250W 高圧水銀灯照射により、その 260m μ の極大吸収強度はしだいに減少し、約 30 時間を経て全く消失した。そして 220m μ に極大吸収を持つ新しい吸収を示すようになった。(図 1)

この照射反応中、無色柱状結晶が析出した。反応終了後、この結晶を含んだまま反応物からメタノールを留去し、残留物をエタノールより再結晶し mp. 153°C の柱状結晶 (1) を得た。(1) の酢酸溶液を酸化白金の触媒下で水素添加を行なったところ、2モルの水素が吸収され、mp. 154.5°C の無色板状結晶 (5) が得られた。上記の結果および (1) の分子量測定、(1) および (5) の元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルから、(1) は (2) の二量体であることが示された。(2) の二量体としては、Diels-Alder 型付加化合物の他に次の可能性が考えられる。(a) α, β 位の二重結合間の二量体、(b) 末端二重結合と α, β 位の二重結合による二量体、(c) 末端二重結合間の二量体。

(1) の赤外吸収スペクトル中の二つの吸収, $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1750cm $^{-1}$ が (5) では一つの吸収 $\nu_{\text{C=O}}$ 1775cm $^{-1}$ に変化した。また、紫外吸収スペクトルで (1) の λ_{max} 220m μ が (5) では末端吸収になった。これは α, β 不飽和の五員環ラクトンが、飽和の五員環ラクトンに変化したことを示すものと解される¹¹⁾。また、(2) の赤外吸収スペクトルに見られる δ_{CH} 880 cm $^{-1}$ の末端二重結合の吸収が (1) では消失し、(1), (5) の赤外吸収スペクトルに $\delta_{\text{C-H}}$ 930, 900, 810cm $^{-1}$ の歪みのある四員環の C-H による吸収がみられることから¹²⁾、(1) は末端メチレン間で二量化した四員環を有する化合物であることがわかった。このことは (1) の二塩化メチレン中の核磁気共鳴スペクトルにおいて、2.25 τ (d. 2H, J=6 cps), 3.95 τ (d. 2H, J=6cps), 7.58 τ (m. 4H) のシグナルがそれぞれ五員環ラクトンの β 位のオレフィンプロトン, α 位のオレフィンプロトン, 四員環メチレンであると帰属でき得ることからもさらに確かめられた¹³⁾。さらにこのことは次のように、化学的にも証明された。すなわち、(5) はアルカリ性過マンガン酸カリウム酸化によりジレプリン酸を与え、アルカリの作用によりその赤外吸収スペクトルに $\nu_{\text{C=O}}$ 1660, 1400cm $^{-1}$ の吸収を示すジオールカルボキシレート (6) を生成し、(6) に酸を作用させると $\nu_{\text{C=O}}$ 1775cm $^{-1}$ を示すラクトン (5) に戻った。

また (6) に一定量の酸を加えて (5) とし、過剰の酸を

図 1 メタノール溶液中での光化学反応の紫外スペクトルの変化

アルカリで滴定したところ、(6)は二個のカルボキシル基を有することが確認された。これは(1)が二個のラクトン環を有することを示すものであり、これら諸事実より、光により生成した(1)は、(2)の末端メチレンがhead-to-head型で二量化したアネモニンであることが結論された^{*1)}。

アネモニンの四員環についたラクトン環の立体構造を決定するべく(5)をテトラヒドロフラン中、水素化リチウムアルミニウムで還元したところ¹⁴⁾、油状物質(8)が得られた。(8)の赤外吸収スペクトルにおいて、 ν_{OH} 3470cm^{-1} の吸収が、四塩化炭素中で濃度を希釈することにより ν_{OH} 3500cm^{-1} にシフトすることが認められた。また 1100cm^{-1} に三級で環に直結した水酸基、 1050cm^{-1} に1級の水酸基 $1020, 980, 855\text{cm}^{-1}$ にひずみのなくなった四員環のメチレンと解される吸収がそれぞれ確認された。また(8)の核磁気共鳴スペクトルは、 5.1τ (q. 2H), 6.2τ (q. 2H), 6.4τ (m. 2H), 7.35τ (m. 2H), $7.5 \sim 9.0\tau$ (m. 12H)となり、 4τ 以下にはシグナルは観測されなかった。(8)の四酢酸鉛での酸化も合わせて試みたが、酸化は起らず、原料回収に終った。これらのことから(8)には分子間の弱い水素結合は存在するが、分子内の水素結合((7)の型)は存在しないことがわかった。もしこの型の強い分子内水素結合が存在すれば、核磁気共鳴スペクトルに、 4τ 以下に水酸基の吸収が認められ、また、四員環上の水酸基がシス型であれば、四酢酸鉛で容易に酸化されると考えられる。したがって(8)の立体構造はトランス型であり、アネモニン(1)の立体配置は(9)で示されるものであると結論された。

このアネモニン天然物の立体配置は最近 Moriarty らにより、X線回折法を用いて、著者らとは全く独立に確かめられたが、同一の結論に達している¹⁵⁾。

プロトアネモニンの種々の溶液(水、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン)に紫外線を照射したとき、プロトアネモニンの極大吸収である $260\text{m}\mu$ の吸収強度は、照射時間により図2の如く変化した。なお、本実験と同時に同一試料を暗所に放置した光の影響のない場合には、アネモニンの生成が考慮すべき程ではないことも確かめた。水溶液中で照射した場合、通常の有機溶

図2 $260\text{m}\mu$ における強度変化

媒に不溶の多量の物質が同時副生したが^{*2)}、他の場合はアネモニンが主生成物で副生成物はメタノールの場合少量生成したのみであった。反応速度の差は、水 $\gg$ メタノール $>$ テトラヒドロフラン $>$ ジオキサンの順で、水酸基がプロトアネモニンの減少速度を促進していることが判明した。

光により、プロトアネモニンからアネモニンの生成する機構は次のように推定し得る。プロトアネモニンのジオキサン溶液にベンゾフェノンを加え、紫外線を照射したが、生成物および反応速度は増感剤を加えない場合と何ら変化を認められなかった。また、プロトアネモニンの光化学反応により他の異性体の生成は認められなかったことより、光による二量化反応は、中間に励起一重項状態を経ている反応であろうと推定した。すなわち、プロトアネモニンが紫外線により励起状態の(10)が生成し、これが(2)と結合し、二量体のビラジカル(11)が

中間体として生成するが、この際、(10)と(2)はその結合において、ラクトン環のカルボニル基の極性の影響の最も少ない逆向きの配置をとりながら近づき、結合すると考えられる。(11)はすぐに結合し、(9)となると

*1 なお、キッペノボタンより得た天然物と赤外吸収スペクトルおよび、混融より同一物であることを確かめた。

*2 この不溶性物質が主生成物であり、 $\text{mp} > 250^\circ\text{C}$ で、朝比奈らも天然物を処理した際、不溶性物質を得たと報告している¹⁶⁾。この物質について現著者らは追求しなかった。

考え得る。

III. 実 験

1. アセチルアクリル酸の合成 E. Shawの方法¹⁰⁾にしたがって合成した。

mp. 122°C

紫外吸収スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 220m μ (ϵ 約 11,000)

赤外吸収スペクトル

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹, 3050, 1710, 1670, 1650, 1440

2. プロトアネモニンの合成 無水酢酸 6ml と氷酢酸 12ml 中にアセチルアクリル酸 3g を溶解し、硫酸 4 滴を加え、湯浴上で加熱し、10分毎に定量的に紫外吸収スペクトルの変化を追った。約 1 時間で 260m μ の極大吸収の ϵ の増加が止った後、さらに 15 分加熱を続行した。水 50ml を加え、重炭酸ナトリウムで中和したのち、クロロホルムで 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。40°C の湯浴上で減圧でクロロホルムを留去し、淡黄色の油状のプロトアネモニン約 0.49g を得た。収率、約 20%^{*3}

紫外吸収スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 260m μ (ϵ 13,000)

赤外吸収スペクトル

$\nu_{\text{max}}^{\text{liq. film}}$ cm⁻¹, 3080, 1775, 1750, 1650, 1130, 890

3. 光化学反応によるアネモニン(1)の合成 プロトアネモニン 350mg を 15ml のメタノールに溶解し、ドライアイス-アセトンで -50°C に冷却し、250W 高圧水銀灯で紫外線を照射した。プロトアネモニンの極大吸収である 260m μ の吸収変化を紫外吸収スペクトルで定量的に追跡し、反応の進行を見た。260m μ 吸収が消失するまでに約 30 時間が費された。照射中より、アネモニンの無色柱状結晶が析出した。反応後この結晶を含んだまま反応物からメタノールを留去し、残留物をエタノールから再結晶した。収量 140mg. mp. 153°C

Rast 法による分子量測定 192, 215, 200

C₁₀H₈O₄ 計算値 192.16

分析値 C 62.19% H 4.22%

C₁₀H₈O₄ としての計算値

C 62.50% H 4.22%

紫外吸収スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 220m μ (ϵ 11,040)

赤外吸収スペクトル

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹, 3100, 2950, 1780, 1775, 1600, 1130, 930, 900, 810

核磁気共鳴スペクトル (二塩化メチレン中)

2.25 τ (d. 2H, J=6cps), 3.95 τ (d. 2H, J=6cps)

7.58 τ (m. 4H, A₂B₂型, 12本のシグナル)

なお、この反応を同一濃度で、溶媒を水、テトラヒドロフラン、ジオキサンで同一操作で紫外吸収スペクトルの変化を追跡した。

4. テトラヒドロアネモニン (5) 氷酢酸 20ml に酸化白金 200mg を加え水素添加を行ったところ、80ml の水素を吸収した。その後、1g のアネモニンを加え、接触還元を行ったところ約 300ml の水素を吸収した。還元が進行するに従い、分散していたアネモニンはしだいに可溶性となり、還元終了時には溶液となった。そこで触媒を除去し、水 50ml を加え、重炭酸ナトリウムで中和し、エーテルで 5 回抽出し無水硫酸ナトリウムで一夜乾燥した。エーテルを留去しテトラヒドロアネモニンを得た。収量 0.9g, 熱水より再結晶し mp. 154.5°C の板状結晶を得た。

紫外吸収スペクトル 末端吸収

赤外吸収スペクトル

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹, 2950, 1770, 1130, 930, 905, 810,

核磁気共鳴スペクトル (四塩化炭素中)

7.3 τ (t. 4H), 7.48 τ (q. 4H), 7.89 τ (t. 4H)

5. テトラヒドロアネモニンの酸化 (ジレブリン酸) テトラヒドロアネモニン 76mg を朝比奈の方法^{5b)}で酸化し、ジレブリン酸の無色針状結晶約 40mg を得た。mp. 155°C (文献値 156°C)

6. テトラヒドロアネモニンのアルカリによる開環反応 2ml のエチルアルコールに金属ナトリウム 25mg を加え完全に溶解してから、テトラヒドロアネモニン 600mg を加え、十分かくはんした。潮解性のナトリウム塩(6)を無色の結晶として得た。収量約 15mg

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹, 1560, 1400

7. ナトリウム塩(6)のカルボキシ基の定量 実験6で得られたナトリウム塩(6) 13mg を 5ml の蒸留水に溶解し (9.4 $\times 10^{-3}$ mol/l), 0.04N の塩酸 5ml を加えナトリウム塩を分解し、過剰の塩酸を 9.7 $\times 10^{-3}$ mol/l の水酸化ナトリウム水溶液で滴定したところ、試料溶液 0.1ml につき、0.092ml の水酸化ナトリウム溶液を要した。よってナトリウム塩(6)は二個のカルボキシ基を有することが判明した。なお、中和後の水溶液をエーテルで抽出し、乾燥後エーテルを留去してテトラヒドロアネモニンを回収することができた。

8. テトラヒドロアネモニンの水素化リチウムアルミニウムによる還元 テトラヒドロフラン 180ml 中にテトラヒドロアネモニン 450mg と水素化リチウムアルミニウム 300mg を加え、14.5時間 70°C の温度で還流

*3 反応混合物の紫外吸収スペクトルの強度から計算すると 31% の収率であった。

した*4。還元終了後塩酸を少量含む水で残った水素化リチウムアルミニウムおよび水酸化物を分解し、テトラヒドロフラン層を分別し、水層をエーテルで三回抽出した。テトラヒドロフラン層はテトラヒドロフランを留去し、残留物をエーテルに溶解し、先に抽出したエーテル溶液と共に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテルを留去したのち、残留カッ色液体をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、エーテル留出部よりテトラオール体 (8) の淡黄色液体約 40 mg を得た。

赤外吸収スペクトル

$\nu_{\max}^{\text{liq. film}} \text{ cm}^{-1}$ 3470, 2800, 1450, 1100, 1050, 1020, 980, 860

$\nu_{\max}^{\text{CCl}_4} \text{ cm}^{-1}$ 3500

核磁気共鳴スペクトル

5.1 τ (q, 2H), 6.2 τ (q, 2H), 6.4 τ (m, 2H), 7.35 τ (m, 2H), 7.5~9.0 τ (m, 12H).

最後にこの研究に対しご助言を頂いた表美守助教授、ならびに実験の一部にご協力下さった大島勝学士に感謝します。

(日本化学会第19年会 (昭和40年) および国際光化学会議 (昭和40年・東京) にて一部発表)

文 献

1) M. Heyer, *Chemisch. Journ. V. Cell*

*4 長時間の還流,あるいは高温により更に還元を進んだ炭化水素の生成が認められた。

2 102 (1792)

2a) H. Meyer, *Monatshefte f. Chemie* **17** 283

b) H. Bechurts, *Archiv d. Pharm.* **230** 182

3) Y. Asahina, *Chem. Ber.* **47** 914 (1914)

4a) R.M. Moriarty et al., *J. Am. Chem. Soc.* **87** 3251 (1965)

b) H. Kataoka, K. Yamada, N. Sugiyama, *Bull. Chem. Soc. Japan* **38** 2027 (1965)

5a) C. Grundman, E. Kober, *J. Am. Chem. Soc.* **77** 2332 (1955)

b) 朝比奈, 藤田 *Acta Phytochim. Japan* **1** 1 (1922)

c) G.F. Dallelio, G.J. Williams, Jr., C.L. Wilson, *J. Org. Chem.* **25** 1025 (1960)

6) 杉山, 山田, 亘理, 小山, 日化 **87** 737 (1966); 杉山, 山田, 杉山, 片岡, 日化 **88** (1967) 印刷中

7) E.H. White et al., *J. Am. Chem. Soc.* **78** 1055 (1956)

8) N. Sugiyama, K. Yamada, M. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Japan* 投稿中

9) L. Wolff, *Ann.* **264** 233 (1881)

10) E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **68** 2510 (1946)

11) L. Dortman, *Chem. Rev.* **53** 47 (1953)

12) G.S. Hammond et al., *J. Am. Chem. Soc.* **86** 5202 (1964)

13) Varian Associates, NMR Spectra Catalog, No. 51

14) F. Ramirez and M.B. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.* **77** 3768 (1955)

協会誌専用

フ ァ イ ル

協会誌専用の保存ファイルを準備しております。

ご希望の方は実費でお届け致します故代金を添えてお申込み下さい。

定 価 1 部 150 円 (12 冊綴り)

送 料 1 部 75 円