290. 西川正元, 森田 桂, 萩原彦一: Santenonic Acid 及び Santonene について (第 1 報)

Masamoto Nishikawa, Katsura Morita, and Hikoichi Hagiwara :
Santenonic Acid and Santonene. I.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

サントニンの酸化反応については多数の記録があるが、クロム酸酸化については Medvedev¹⁾ の報告があるのみである。それによればサントニンをクロム酸で酸化すると santenonic acid (II)[†] が生成し、これを減圧下に加熱すると 1 mol の水が離脱閉環して santonene (IV)[†] になる。本品はアルカリ液によつて著しい紅色を呈し、無水酢酸と加熱するとモノアセチル体 (V) となり、 $[\alpha]_D$: -1500° という強い左旋性を有すると記載されている。

サントニンから santenonic acid を得るには先ずそのラクトン環を開いてサントニン酸とした後、酸化することが当然の順序として考えられるが、松村等²⁾ はサントニンの類似化合物テトラヒドロアラントラクトンからケト酸をつくる際、該物質にアルカリを作用させてラクトンを開環し、次にクロム酸・ピリジンで酸化してその目的を達したと報告している。著者等はサントニン酸ナトリウムの水溶液を過剰のクロム酸の水酢酸溶液中に滴下することによつて極めて収量よく santenonic acid を得ることが出来た。なお本酸化反応中ラクトン化を防ぐ目的でサントニンに液体アンモニアを作用させてサントニン酸アミドとし、これにクロム酸酸化を試みたところ、予期に反して目的物は得られないで、殆んど完全にサントニンを回収した。試みにサントニン酸アミドを水酢酸に溶解し直ちに水中に投じ析出する結晶をしらべたところ、本結晶は純粋なサントニンでサントニン酸アミドはもはや検出されなかつた。この実験からサントニン酸アミドは水酢酸によりきわめて容易にサントニンにかえることが判つた。

さてここに得られる santenonic acid はメタノール、水から無色鱗片状結晶 mp 102~105°(decomp) となつて析出し、その分析値は (II) に 1 mol の水が附加したものに一致する。本品のエステル化はやや困難であるが、炭酸ナトリウム、ジメチル硫酸によつてそのメチルエステル (III) mp 81° が得られる。このメチルエステルはナトリウムメチラート溶液、水性、エタノール性アルカリ液に直ちに深紅色を呈して溶解する。またメタノール性アンモニアによつても徐々に紅色を呈する。本品について C₆ 位** ケトン基の還元を Meerwein-Ponndorf 法および LiAlH₄ で試みたが成功しなかつた。santenonic acid を油浴中減圧下に加熱すると、その融点附近で一度発泡熔融するが、更に温度を上昇すると漸次着色し 130~140° に至ると再び発泡する。

発泡が終る迄加熱を続け、生成した赤褐色樹脂状物をメタノールで処理すると結晶化する。これを更にクロロホルム、石油エーテルから再結晶をくりかえすと mp 166° の美しい黄色針状結晶となり、Medvedev の得た santonene (mp 135° 黄色固形体) と融点、形態はかなり異つてゐるが、これは Medvedev の得たものの純度が低いためと考えられる。本品にヒドロキシルアミンを作用させると mp 226~227°(decomp) のモノオキシムが生成し、無水酢酸と加熱すると Medvedev のいうようにモノアセタート (V) mp 112~114° が得られる。なお santonene はエタノール溶液中で放置すると変旋光を起し、溶解直後は $[\alpha]_D$: $+160^\circ$ を示すが、漸次左旋性となり 3 日後には $[\alpha]_D$: -1206.2° に達する。この現象については続報で論及する。また本品のエタノール

* Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) S. S. Medvedev: C. A. 21, 2476(1927); 22, 1978(1928). 松村等は第 75 回日本薬学会年会 (1955) でサントニンをクロム酸・ピリジンで酸化して santenonic acid を得たことを報告。

† K. Tettweiler, E. Wedkind (Ann. 492, 105~127(1932)) は artemisin から arteminoic acid (A) (mp 208°, CH₃-ester mp 160°) および artemisene (B) (mp 182°, oxime mp 244~245°) をつくり (A) に santenonic acid, (B) に santonene と同じ構造を与えているが、これらはそれぞれ明らかに異物質である。従つて (A), (B) の構造には疑問が持たれる。

2) 松村, 岩井, 大木: 本誌 74, 1029(1954).

** 阿部等の新命名法 (Chemistry & Industry 1955, 91. 薬学研究 27, 246(1955)) による。

ル溶に液微量のクロルスルホン酸を加えて室温に放置すると、はじめ微黄色の溶液が橙黄色に変わり、やがて橙黄色の結晶が析出する。この結晶は mp 159~160° で $[\alpha]_D^{25}$: -1487° という強い左旋性を示し、もはやそのままではアルカリ液で呈色しない。

santonene からサントニンを得る目的でラネー・ニッケルおよびパラジウム炭酸カルシウムの触媒下に接触還元したところ 1 mol の水素を吸収し mp 182~185°, モノオキシム mp 183°(decomp) の淡黄色針状結晶が得られた。本品は水性、エタノール性アルカリ液に溶解し強い黄緑色の螢光を放ち、その分析値はサントニンのそれと一致するが明らかに異なる物質である。サントニンの接触還元の際まず C_{1-2} 間の二重結合が飽和される事実³⁾及び本品の物理的諸性質からその構造を dihydrosantonin (VII) と推定した。

本研究に当り御指導、御鞭撻をいただいた朝比奈泰彦先生、桑田 智博士、松川泰三博士に深謝する。種々御助言をいただき貴重な試料を分与された阿部泰夫博士および研究室の諸氏、元素分析を担当された元素分析室の諸氏、理化学試験を実施された神尾、伊藤その他の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

Santenonic acid (II) *l*- α -santonin 10 g を 75%エタノール 500 cc に溶解し、これに 3 g の水酸化ナトリウムを少量の水に溶解して加えると液は鮮紅色に着色する。この液を水浴上で紅色が殆んど消失するまで加熱し、後減圧下にエタノールを留去、更に少量の水を加えて減圧蒸留しエタノールを完全に留去しシロップ状のサントニン酸ナトリウム液とする。別に無水クロム酸 15 g を 80%酢酸 400 cc に溶解し 15~20° に保ち、かきまぜながら、さきのサントニン酸ナトリウム液を約 15 分間で滴下し、滴下後 30 分間同温度にかきまぜたのち過剰のクロム酸を亜硫酸水素ナトリウム液で分解し、反応液を減圧下に濃縮し水を加えて放置すると白色の結晶が器壁に析出。これを浮取り母液をベンゼンで抽出、ベンゼン抽出液にさきの結晶を溶解し水洗後、炭酸水素ナトリウム溶液でくり返し抽出。抽出液を希塩酸で酸性にすると無色鱗片状結晶が析出する。メタノール、水から再結晶、mp 102~105°, 7.9 g. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 64.2, H 7.6, 実験値 C 64.32, H 7.40. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 250 m μ (log ϵ 4.1); 310 m μ (log ϵ 2.2). $[\alpha]_D^{25}$: -120° (1.0% エタノール溶液)。

サントニン酸アミドおよびそのクロム酸酸化 内容 20 cc の銅鉄製チューブに液体アンモニアを入れ、これに *l*- α -santonin 3.8 g を徐々に投入溶解し閉管して 3 日間放置後、開管する。過剰のアンモニアを消散させ残留する結晶を集めエタノールから再結晶、mp 177~180°(decomp). 収量 2.2 g, 上記アミド 1.2 g を 10 cc の氷酢酸に溶解し、10° で無水クロム酸 1.5 g の水溶液を滴下 30 分間反応させた後亜硫酸水素ナトリウム液で分解し、減圧下に氷酢酸を留去、残留物に水を加えて、析出する結晶をエタノールから再結晶。mp 170~172°, 0.6 g. 本品は *l*- α -santonin と混融するも融点降下せず。サントニン酸アミドを少量の氷酢酸に溶解し、直ちに水中に

3) Cusumano: Ann. 400, 335(1913); E.Wedkind: Ber. 63, 50(1930).

投じ析出する結晶をろ取水洗。mp 170°。本品は *l*- α -santonin にほかならない。

Santenonic acid methyl ester (III) santenonic acid 3 g を 50 cc の炭酸カリウム溶液に溶解し室温でふりまぜながらジメチル硫酸と炭酸カリウム溶液とを交互に注加し常に微紅色を呈するようにする。約 5 時間後析出物をエーテルにとりエーテル溶液と炭酸カリウム溶液と水で洗滌後、濃縮し石油ベンゼンを加え放置すると無色板状の結晶が析出、収量 1.8 g, mp 81°. $C_{16}H_{20}O_4$ 計算値 C 69.54, H 7.30, 実験値 C 69.52, H 7.59. λ_{max}^{EtOH} : 250 m μ (log ϵ 4.1). $[\alpha]_D^{24}$: -112.8° (1.0% のエタノール溶液)。母液、洗液を合し塩酸で酸性にすると未反応の santenonic acid 0.8 g が回収される。本メチルエステルは mp 245~246° の 2,4-dinitrophenylhydrazone をつくり、水酸化アルカリのエタノールまたは水溶液で直ちに深赤色を呈する。またメタノール性アンモニアによつても徐々に赤色を呈する。

Santenonic acid methyl ester (III) の Meerwein-Ponndorf 還元 無水イソプロピルアルコール 50 cc, ベンゼン 50 cc の混液に santenonic acid methyl ester 1.0 g と Al-isopropylate のベンゼン液とを加え、わずかに還流する程度に加熱し、低沸点留分を留去して時々アセトンの有無をしらべる。この際アセトンの生成は僅かに陽性である。2 時間後加熱を止め希塩酸を加えて弱酸性とし、減圧下に溶媒を留去して残液をベンゼンで抽出し、ベンゼンを留去、残留物をペーパー・クロマトグラフィー⁴⁾ にかけてサントニンの有無を検べたが、検出されず原料のみが顕著に認められた。更に反応時間を 13 時間に延長して試みたが結果に変わりがなかった。

Santenonic acid methyl ester (III) の $LiAlH_4$ の還元 (III) 1.0 g を 50 cc の無水エーテルに溶解し、寒剤で強く冷却し、湿気を遮断しながら、これに $LiAlH_4$ の 1.5 mol エーテル溶液 1.3 cc を無水エーテル 20 cc で希釈した溶液をはげしくふりまぜながら加える。この間に微紅色の絮状沈澱が析出。全部加えた後、室温に 30 分放置し、更に 1 時間水浴上で煮沸し、希塩酸で加水分解し水洗後エーテル溶液を塩化カルシウムで脱水、濃縮すると暗褐色の油状体を得。

本品はアルカリによる呈色は強陽性で、サントニンの結晶を接種しても結晶の析出を見ない。

Santonene (IV) santenonic acid (II) 5 g を減圧下に油浴中で徐々に加熱すると浴温 100° 附近から発泡しはじめる。この温度で発泡しなくなるまで加熱し、つぎに浴温を上昇し 135° に至ると再び発泡をはじめる。135~145° で約 1 時間、最後に 170° 附近まで浴温を上昇し、加熱すると反応は終了する。暗赤色硝子様の反応物にメタノールを加えて析出する黄色針状結晶を手早くろ取する。2.5 g. mp ca 145°。これをクロロホルム、石油ベンゼンから再結晶すると mp 166° となる。 $C_{15}H_{16}O_3$ 計算値 C 73.75, H 6.60, 実験値 C 73.73, H 6.66. 紫外部 λ_{max}^{EtOH} : 290 m μ (log ϵ 4.3), 425 m μ (log ϵ 3.6). 赤外部 λ_{max}^{Nujol} : 5.75, 5.93, 6.0, 6.1 (μ). $[\alpha]_D^{25}$: +187° (0.66% クロロホルム溶液)。本品は水性、エタノール性水酸化アルカリ溶液またはメタノール性アンモニア液によつて直ちに顕著な深赤色を呈する。またエタノールに溶解し室温に放置すると著しい変旋光を起す。

santonene の変旋光 (0.514% エタノール溶液)

溶解後の時間	5 分	30 分	60 分	75 分	120 分	240 分	300 分	3 日
$[\alpha]_D^{18}$	+160.5°	+90.4°	+23.3°	-4.8°	-68.0°	-209.1°	-282.1°	-1206.2°

Santonene oxime santonene 100 mg を過剰の塩酸ヒドロキシルアミン、酢酸ナトリウムのエタノール溶液に加え、1 時間加熱反応させ、水を加えて析出する結晶をろ取、メタノールから再結晶。mp 226°(decomp). $C_{15}H_{17}O_3N$ 計算値 C 69.48, H 6.61, N 5.40, 実験値 C 69.56, H 6.56, N 5.39. 紫外部 λ_{max}^{EtOH} : 232 m μ (log ϵ 4.3), 290 m μ (log ϵ 4.4). 赤外部 λ_{max}^{Nujol} : 2.95, 5.74, 6.07, 6.26 (μ). $[\alpha]_D^{25}$: +88.8° (0.36% エタノール溶液)。本エタノール溶液を 24 時間室温に放置するも旋光度は変化しない。

Acetylsantonene (V) santonene 250 mg に無水酢酸 5 cc を加えおだやかに 3 時間煮沸し、無水酢酸を減圧下に留去、残留物を硝子棒で研磨すると結晶化。収量 120 mg mp 112~114°。エーテル、石油エーテルから再結晶すると美しい黄色針状結晶となる。mp 114°. $C_{17}H_{18}O_4$ 計算値 C 71.35, H 6.30, 実験値 C 71.06, H 6.22. 紫外部 λ_{max}^{EtOH} : 382 m μ (log ϵ 4.30); 264 m μ (log ϵ 3.9). 赤外部 λ_{max}^{Nujol} : 5.78, 6.15, 6.40, 8.22, 8.44 (μ). $[\alpha]_D^{25}$: -650.0° (0.3% ジオキサン溶液)。

Methylsantonene (VI) santonene 200 mg を 5 cc の無水メタノールに溶解し、これにメタノール 1 cc, クロルスルホン酸 1/2 滴の溶液を加え放置すると液は淡黄色から橙黄色に変る。一部をとつてメタノール性アンモニア液を加えるとはじめ紅色を呈するが 10 分後には呈色しなくなる。さらに放置すると橙黄色の結晶が析出。これをろ取し含水メタノールから再結晶。mp 159~160°, 橙黄色針状結晶。 $C_{16}H_{18}O_3$ 計算値 C 74.39, H 7.02, 実験値 C 74.12, H 7.33. 紫外部 λ_{max} : 416 m μ (log ϵ 4.23); 292 m μ (log ϵ 3.70). $[\alpha]_D^{25}$: -1487.0° (0.58% エタノール溶液)。赤外部 λ_{max}^{Nujol} : 5.8, 6.10, 6.20, 6.52, 8.07 (μ)。

Dihydrosantonene (VII) santonene 500 mg を 100 cc のエーテルに溶解し 2~3 滴のピリジンを添加しこれに新しく製したラネー・ニッケル触媒 2.5 g を加え室温水素気流中にふりまぜる。はじめ淡黄色のエーテル液は漸次褪色する。約 45 cc の水素を消費して反応は終了。エーテル液から触媒を除き濃縮すると淡黄色の結晶が析出。mp 182~185°, 収量 250 mg. 母液に石油ベンゼンを加えるとさらに若干の結晶が析出。メタノールか

4) 水野: 未発表。

ら手早く再結晶, mp 184~187°. 淡黄色, 六角板状品. $C_{15}H_{18}O_3$ 計算値 C 73.14, H 7.37, 実験値 C 72.77, H 7.32. 紫外部 λ_{max}^{EtOH} : 375 m μ (log ϵ 4.47). 赤外部 λ_{max}^{Nujol} : 3.18, 5.88, 6.33 (μ). この還元反応をラネー・ニッケルの代りパラジウム・炭酸カルシウムを用いて行つても同一の結果が得られる. dihydrosantonene はアルカリ溶液により著しい螢光を発する. エタノールに溶解し放置すると santonene の場合と同様に変旋光を行うがその値は比較的小である. 溶解直後 $[\alpha]_D^{25}$: -383.6°, 24 時間後 $[\alpha]_D^{25}$: -232.6°.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Santonin was oxidized with chromium trioxide, by the Medvedev method, to santenonic acid (II) and (II) was dehydrated by heating to santonene (IV). (II) was methylated with dimethyl sulfate and potassium carbonate to methyl santenonate (III). Attempted reduction of the ketone group at C_6 of (III) either by the Meerwein-Ponndorf method or with lithium aluminum hydride was not successful. (IV) was derived to acetylsantonene (V) by the action of acetic anhydride, to methylsantonene (VI) by the action of methanol and chlorosulfonic acid, and to dihydrosantonene (VII) by catalytic reduction with palladium-calcium carbonate or Raney nickel as a catalyst. Both (III) and (IV) show marked red coloration with alkali solution, resembling the Reichard reaction of santonin. (VII) shows yellowish green fluorescence with alkali solution. (IV) shows extreme mutarotation in ethanol solution; the value of $[\alpha]_D$: +160° immediately after solvation becomes $[\alpha]_D$: -1206.2° after three days.

(Received June 3, 1955)

291. 西川正元, 森田 桂, 萩原彦一: Santenonic Acid 及び Santonene について (第2報)

Masamoto Nishikawa, Katsura Morita, and Hikoichi Hagiwara :
Santenonic Acid and Santonene. II.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報で santonene の接触還元成績体を dihydrosantonene (VII) (Fig. 1) と推定したが, これを確認するため次の反応を行つた. まず *d, l*-6 α -hydroxy-11-ethoxycarbonyl-3-oxo-eusanton-4-enic acid lactone (VIII) を阿部等¹⁾の方法で *d, l*-6 α -hydroxy-3-oxo-eusanton-4-enic acid lactone (IX) に変え, これを前述のクロム酸酸化法で keto acid (X) とし, つぎに加熱脱水してエノールラクトンとした. 本品は原料がラセミ体であるため旋光性を有しないが, 分析値及び紫外, 赤外線吸収スペクトル等の物理的諸性質は (VII) に一致し, 混融の結果融点降下は認められず同一物質であることが判つた. 石川²⁾は (VIII) の C_{1-2} 間に二重結合を導入する際目的物と異なる mp 124~125° の結晶を単離し, その構造を (XI) と推定したが, 著者等は本品をアルカリ液に溶解し, 酢酸で中和したところ, 得られたものは mp 192~196° を示し, 上に述べた *d, l*-dihydrosantonene にほかならないことが明らかになつた. 以上の諸反応により (VII) の構造が確定し, 石川の推定した (XI) の構造の正しいことが確認されるとともに (XI) の簡単な脱カルボエトキシ反応を知ることが出来た.

つぎに以上述べてきた諸物質の構造について論ずる. (II) (Fig. 2) 及び (III) の紫外線吸収スペクトル値はい

1) 阿部, 春川, 三木, 角, 榎: Proc. Japan. Acad. **30**, 119(1954).

2) 石川: 昭和 30 年 1 月 22 日, 日本薬学会近畿支部例会講演.