107. 三木卓一：二酸化セレンによるサントニン型ラク톤の新合成法

(駆虫薬の研究 第16報*)

Takuichi Miki: Studies on Anthelmintics. XVI. A Synthetic Method for Santonin-type Lactone by Selenium Dioxide.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報で得られた C₇ 位に equatorial な側鎖を持つた cross-conjugated dienone 化合物即ち 3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid 誘導体の C₆ 位に, *e*-bond の配置をとるように入酸基が導入されると, この水酸基と C₇ 位側鎖のカルボキシル基との間にサントニン型ラクトンが形成されるはずである。

まず C₆ 位に臭素の入った中間体を経る方法を試みた。3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid およびその C₁₁-epimer の混合物¹⁾ (I) に対し, $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroid の C₆ 位臭素化²⁾ と同様の条件下で NBS を作用させるとモノ臭素体 (II) が得られ, ついでラクトン化させるために炭酸ナトリウム溶液と処理したところ, 極めて少量の 6 β -hydroxy-3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid lactone (サントニン C) とその C₁₁-epimer (サントニン D) の混合物 (IV) が得られ, 大部分が臭素を含まない酸性物質となつた。これはその融点で脱炭酸して中性物質になり, 更にこれらの紫外外部吸収スペクトルから本品は (II) の脱臭化水素成績体である trienone 酸即ち 3-oxo-eusantona-1,4,6-trienic acid (III) であり, 脱炭酸により生成する中性物質は 6-ethyl-3,7,8,9-tetrahydro-4,9-dimethyl-3-oxonaphthalene (V) にほかならないことが判つた。このように dienone 環をもつた C₆ 臭素体からラクトン体, 特にトランス・ラクトン体に通ずことは非常に困難なように考えられる。

そこでハロゲン化合物を経ないで直接水酸基を導入する方法を検討することにし, まず酸化剤として二酸化セレンを選び, (I) に氷酢酸中でこれを作用させたところ, 既報¹⁾のように天然品と同じ立体配置をもつトランス・ラクトン体即ちラセミ α - および β -サントニンの混合物 (VI) が得られた。

その後 3-oxo-eusantona-1,4-dienonitrile およびその C₁₁-epimer の混合物 (VII) あるいは 11-cyano-3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid (VIII) にこの反応を応用したところ, いずれもトランス・ラクトン体を得ることができた。即ち (VII) からは α - および β -サントニン (VI) が生成する。この際中間体として 6 α -hydroxy-3-oxo-eusantona-1,4-dienonitrile (IX) およびその lactimide (X) の生成が考えられるが何れも分離できなかった。また (VIII) から 11-cyano-6 α -hydroxy-3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid lactone (XI) が得られた。その構造は紫外外部および赤外部吸収スペクトルによつてその妥当なことが裏付けられた。(XI) を水酸化カリウムの希メタノール溶液

* 本研究は阿部泰夫：駆虫薬の研究 (Yasuo Abe: Studies on Anthelmintics) の一部である。

1) Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi, T. Toga: Proc. Japan Acad. **30**, 116 (1954).

2) H. H. Inhoffen, O. Stoeck, H. Martens: Ann. **563**, 131 (1949); C. A. **43**, 7494 (1949).

に溶解し酸性に変えると既知のラクトン酸³⁾(XII)が得られるが、ニトリル基は上記のアルカリ溶液中では変化を受けないと考えられるから、この際のラクトン化はカルボキシル基ではなくニトリル基によつて行われたものと思われる。なお既報³⁾のように(XII)から α -サントニン(VI)が得られる。

ステロイド化学においては酢酸第二水銀がしばしば二酸化セレンと同様の酸化反応を行う⁴⁾ことは周知である。しかるに(I)を酢酸中、酢酸第二水銀と共に長時間加熱して反応させると予期に反してシス・ラクトン体である6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-eusantona-1,4-dienic acid lactone¹⁾(IV: サントニン D)が得られた。即ちこの場合にはトランス位水酸化は起らずシス位の水酸化が行われたもので、極めて近似した2種の酸化剤がそれぞれ反応様式を異にすることは誠に興味深く思われる。

なお 11-carboxy-3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid (XIII) あるいはそのジエチルエステルは二酸化セレンまたは酢酸第二水銀と全く反応しなかつた。これは前報においてモノエノン体の臭素化に見られた現象と同様 C₆ 位のマロン酸あるいはそのジエチルエステル側鎖によつて C₆ 位が立体障害をうけて、しかもこれらの酸化剤の有効原子団が臭素より巨大なためと思われる。

二酸化セレンは二重結合またはカルボニル基等によつて活性化されたメチレンを酸化する試薬であるが、以上のようなジェノン化合物の C₆ 位に対しても作用し、しかも導入された水酸基は C₇ 位側鎖のカルボキシル、ニトリル基等と直ちにラクトン化するので、これ以上酸化反応は進まずトランス・ラクトン体が容易に捕捉し得るとは注目すべき事実といえる。

終りに本研究に当り終始御指導と御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生、桑田 智博士、松川泰三博士に深謝する。また赤外部吸収スペクトルを測定された神尾氏、紫外外部吸収スペクトルを測定された鳥氏、元素分析を担当された菅、鈴木、塚本、中田、柏木の諸氏に感謝する。

実 験 の 部*

6-Bromo-3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid およびその C₁₁-epimer の混合物 (II) (I) 0.5 g を四塩化炭素 80 cc に溶解し、NBS 0.5 g を加え、1 時間煮沸すると反応液は脱色。冷後析出するコハク酸イミドを濾去し、水洗後減圧のもとに溶媒を留去、臭素を含む酸性物質(II)を得。結晶化しないのでそのままの反応に用う。

3-Oxo-eusantona-1,4,6-trienic acid (III) (II) 0.3 g をアセトン 10 cc に溶解し、20%炭酸ナトリウム 2 cc を加えて1時間煮沸し、冷後水とエーテルを加えてふりまぜ、エーテル層を水洗後濃縮、極く少量の油状体を得。paper partition chromatography によつてラセミサントニン C 及び D (IV) を検出した。炭酸ナトリウム水溶液を塩酸性としてエーテルで抽出し、抽出液を濃縮すると結晶を得。ベンゼン・石油ベンジンから再結晶、mp 115° (decomp) の無色柱状品、 λ_{max} 234 m μ (log ϵ 3.91); 312 m μ (log ϵ 3.61)。

6-Ethyl-3,7,8,9-tetrahydro-3-oxonaphthalene (V) (III) 0.05 g を 3 cc のコリジンに溶解し、1 時間煮沸した後エーテルを加え、希硫酸、炭酸ナトリウム溶液、水で洗滌後エーテルを留去、残留する油の 2,4-

3) Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi, T. Toga: Proc. Japan Acad. **30**, 119(1954).

4) G. Saucy, P. Geistlich, R. Helbling, H. Heusser: Helv. Chim. Acta **37**, 250 (1954).

* 紫外外部吸収スペクトルはすべてエタノール中で測定した。

dinitrophenylhydrazone をつくリベンゼン・メタノールから再結晶, mp 195° 以上の赤色針状品を得.

3-Oxo-eusantona-1,4-dienonitrile (VII) と二酸化セレンの反応 (VII) 5 g を氷酢酸 50 cc に溶解し, 二酸化セレン 2.5 g, 水 1 cc の溶液を加えて 5 時間煮沸し, 析出するセレンを濾去した後氷酢酸を減圧下に留去, 残留液をベンゼンに溶解し炭酸ナトリウム溶液で洗滌した後ベンゼン層を濃縮し, 得られる油状物質にラクトン環の開環速度の差による分別法⁹⁾ を施すとラクトン化速度の大きな方からラセミ α -サントニン (mp 180°) が得られ, これを既知の標品と混融, 融点降下せず. ラクトン化速度の小さな方は結晶化しないが, paper partition chromatography によつてラセミ β -サントニンであることが認められた.

11-Cyano-6 α -hydroxy-3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid lactone (XI) (VIII) 0.5 g を氷酢酸 10 cc に溶解し, 二酸化セレン 0.5 g と水 0.2 cc の溶液を加え, 6 時間煮沸した後溶媒を留去し, 残留液をベンゼンに溶解し, 炭酸ナトリウム溶液で洗滌した後濃縮すると結晶を得. メタノールから再結晶, mp 190° の無色稜柱状品 0.1 g を得た. λ_{max} 242 m μ (log ϵ 4.01). 赤外部吸収スペクトル (Nujol mull): C $\equiv$ N 4.51 μ ; 5 員環 C=O 5.58; =O 6.03 μ .

11-Carboxy-6 α -hydroxy-3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid lactone (XII) (XI) 0.1 g をメタノール 1 cc にけん垂し水酸化カリウム 0.1 g, 水 1 cc の溶液に加えて加温溶解し, ついで塩酸性としエーテルで抽出. 抽出液を水洗後濃縮すると mp 186° の結晶を得.

ラセミ α -サントニン (VI) (XII) 0.02 g をコリジン 0.1 cc に溶解し, 1 分間煮沸し冷後析出する結晶をメタノールから再結晶, mp 181° の板状結晶を得. ラセミ α -サントニンの標品と混融, 融点降下せず.

6 β -Hydroxy-3-oxo-11-*epi*-eusantona-1,4-dienic acid lactone (ラセミ型サントニン D) (I) 6 g を氷酢酸 10 cc に溶解し, 酢酸第二水銀 20 g と氷酢酸 100 cc の溶液を加え 8 時間煮沸した後溶媒を留去し, エーテルを加え, 水, 炭酸ナトリウム溶液で順次洗滌し, エーテル層を濃縮, 放置すると結晶 0.1 g を得. メタノールから再結晶, mp 185° となり, ラセミサントニン D と混融, 融点降下せず.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Boiling a solution of 3-oxo-eusantona-1,4-dienic acid homolog dissolved in glacial acetic acid with selenium dioxide for a few hours results in hydroxylation of the C₆-position with concurrent lactonization to give a *trans*-lactone as in santonin. The applicability of this new reaction was examined. The use of mercuric acetate, in place of selenium dioxide, was found to yield *cis*-lactone compound.

(Received December 14, 1954)