ーテル・石油エーテルから再結晶, mp 125~128° の無色柱状晶, (XVIIb) から導いた (Vib) と混融すると mp 75~105°, (IX) と混融すると mp 110° を示し, 明らかに融点は降下する.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Of the three isomers (m.p. 155°, 164°, and 202°) of α -(3-oxo-9-methyl-3,5,6,7,8,9-hexahydro-6-naphthyl)propionic acid, those of m.p. 155° and 164° were assumed to be 3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid and its 11-*epi* compound, in which the angular methyl in both is in axial conformation and the propionic acid chain is equatorial, with only the conformation at C₁₁ different. In order to prove this point, 3-oxo-4-nor-isoeusantona-4-enic acid, in which the acid side-chain takes the axial conformation, and 3-oxo-4-noreusantona-4-enic acid, in which the acid chain takes the equatorial conformation, were synthesized by different routes and by the comparison of the reduction products from these four compounds, the assumption for the 1,4-dienic acids was found to have been correct. On the other hand, the isomer of m.p. 202° was assumed to be 3-oxo-4-nor-isoeusantona-1,4-dienic acid possessing both the angular methyl and the acid side-chain in the axial conformation.

(Received January 17, 1955)

138. 春川忠二：4-Norsantonin の合成研究 その3 6-Bromodienoic Acid 誘導体 (駆虫薬の研究 第 21 報*)

Tadatsugu Harukawa: Studies on Anthelmintics. XXI. 4-Norsantonin. (3).
6-Bromodienoic Acid and its Derivatives.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報で得られた 3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid (I) および ethyl 11-ethoxycarbonyl-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienate (VII) から 4-norsantonin 異性体を合成するため, これらの C₆ 位臭素化体を造り, さらに C₆ 位と C₁₁ 位のカルボン酸基との間にラクトン環を構成させる方法を検討した.

まず 4^{1,4}-3-ketosteroid の Wohl-Ziegler 法による C₆-臭素化の例¹⁾ に倣い, 3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid (Ia: mp 155°) およびその 11-*epi* 体 (Ib: mp 164°) を四塩化炭素中 1.2 mol の N-ブロムコハク酸イミドで臭素化すると, それぞれ mp 125° (decomp), mp 140° (decomp) のモノ臭素体が得られた. とともに紫外部の吸収極大は 247 m μ で原品にくらべ 7 m μ の深色効果が認められ, 上記の諸例の場合との一致からこれが 6-bromo-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid (IIa) とその 11-*epi* 体 (IIb) であることは明らかである.

(IIb) は γ -ハロゲン酸であるが, そのままではラクトン化し難いので, これに炭酸水素ナトリウム, 水酸化バリウム等の塩基性試薬を作用させたところ, ラクトン体とはならないで臭素を含まない trienone 酸が生成した. この新しい酸は 230 m μ , 310 m μ (log ϵ 3.98) に吸収極大を示し, また上記の反応条件では dienone 環に変化は起らないことから, その構造は dienone 環に新たに二重結合が共轭した 3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4,6-trienic acid (IVb) と推定される. なお類似構造の trienone steroids²⁾ は一般に 222 m μ , 298 m μ に吸収極

* 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) H. H. Inhoffen, G. Stock, H. Martens: Ann. **563**, 131 (1949).

2) St. Kaufman, J. Pataki, J. Romo, C. Djerassi: J. Am. Chem. Soc. **72**, 4531 (1950).

大を示すので、(IVb)に認められた 8~12 $m\mu$ の深色は C_7 側鎖の影響によるものと解される。(IIa)も(IIb)と同様炭酸水素ナトリウムによつてラクトン化しないで 3-oxo-4-noreusantona-1,4,6-trienic acid (IVa) となる。

このように(IIb)の C_6 臭素基からは直接にはラクトン環を構成しないので、6-アセトキシ化合物を経てこれを行ふ目的で(IIb)を酢酸中酢酸銀と反応させたが、構造不明の油状物が得られ、ラクトン体は生成しなかつた。

つぎに(IIb)をメチルエステル(IIIb)とし、これからラクトン体の合成を企てた。(IIIb)は酢酸銀と無水エーテルまたはベンゼン中では反応しなかつたが、酢酸中では反応して油状成績体となり、これをケン化して中性

の液体が得られた。両者の 2,4-dinitrophenylhydrazone の紫外吸収スペクトルと元素分析結果から、中性のケン化生成物は 3-oxo-4,11-bisnoreusantona-1,4,6-triene (VI) で、先の油状物は methyl 3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4,6-trienate (Vb) と推定された。さらに (IIIb) を高度真空中で熱分解してラクトン化させようとしたが、この場合も (Vb) が生成した。

以上のように側鎖がプロピオン酸またはそのエステルのもは C₆ 臭素の脱離反応のみを起し、ラクトン化は極めて困難なことが判つたので、更にラクトン化し易いと予想される メチルマロン酸側鎖の化合物 (VII)³⁾ についてラクトン環形成反応を試みた。(VII) を (IIa), (IIb) の場合と同様の方法で臭素化した後、エタノールまたはアセトン中水酸化バリウムと熱時処理したところ、mp 184~185° (decomp) の酸が得られた。本品は 243 mμ に log ε 4.14 の強い吸収極大を、赤外部に 5.75 μ (ラクトン CO), 5.90 μ (COOH の CO), 6.10 μ (α,β-不飽和ケトン) 等の吸収を示すから 11-carboxy-6β-hydroxy-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid lactone (11-carboxy-4-norsantonin (lactone: *cis*)) (IX) と考えられる。これを減圧下で融点以上に加熱すると脱炭酸して中性物質となるが、結晶化しなかつたので、はたして 4-norsantonin が生成したか否かは明かでない。

本研究に当り終始御指導、御鞭撻を賜わつた朝比奈泰彦先生ならびに研究所長桑田 智博士、第一部長松川泰三博士に深謝する。また元素分析の労をとられた菅、鈴木、塚本、中田、柏木の諸氏、スペクトル撮影を担当された神尾、備中、島の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

6-Bromo-3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4-dienic acid (IIb) (Ib) 237 mg を四塩化炭素 400 cc に溶解し、NBS 237 mg と benzoyl peroxide 30 mg を加えて電灯を照射しながら約 1 時間煮沸し、後減圧下に約 150 cc になるまで濃縮、析出するコハク酸イミドを浮去し更に充分濃縮して析出する結晶を浮取。収量 225 mg。ベンゼンから再結晶、mp 140° (decomp) の無色柱状晶。λ_{max}^{MeOH} 247 mμ (log ε 4.15)。C₁₄H₁₇O₃Br 計算値 C 53.69, H 5.43, Br 25.55, 実験値 C 53.93, H 5.56, Br 25.77。

Methyl 6-bromo-3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4-dienate (IIIb) (IIb) 1.8 g をニトロソメチル尿素 2.2 g, 25%水酸化カリ 8 cc とエーテル 300 cc からつくつたジアゾメタンのエーテル溶液を用い、常法でメチル化する。得られた結晶を石油エーテルから再結晶、mp 122~123° の無色板状晶。C₁₅H₁₉O₃Br 計算値 C 55.05, H 5.85, Br 24.42, 実験値 C 55.53, H 5.98, Br 25.00。

6-Bromo-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid (IIa) (Ia) 2.5 g と NBS 2.3 g を四塩化炭素 300 cc 中に懸垂し、電灯照射下に 4 時間煮沸し、冷後 (IIb) と同様に処理すると、粗結晶 1.4 g を得。これをベンゼン・メタノールから再結晶、mp 125° (135° で分解) の無色柱状晶。

3-Oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4,6-trienic acid (IVb) (a): (IIb) 0.3 g をクロロホルム 20 cc に溶解、水 10 cc、炭酸バリウム 0.15 g 及び炭酸水素ナトリウム 0.1 g を加えて 1 時間煮沸。冷後水層を酸性としエーテルで抽出、収量 0.1 g。水から再結晶、mp 126° の淡黄色針状晶。λ_{max}^{MeOH} 230 mμ (log ε 4.09), 310 mμ (log ε 3.98)。C₁₄H₁₆O₃ 計算値 C 72.42, H 6.90, 実験値 C 72.60, H 7.11。

(b): (IIb) 0.5 g を 1%水酸化バリウム水溶液 75 cc に溶解し、かきまぜながら 60~80° に 5.5 時間加熱。常法のように処理、(IVb) 0.2 g を得。

6-Bromo-3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4-dienic acid (IIb) に対する酢酸銀の作用 (IIb) 1.1 g を酢酸 120 cc と無水酢酸 30 cc に溶解し、酢酸銀 1.1 g を加えて 20° で 10 時間かきまぜた後常法のように処理、油状物 0.3 g を得。これの semicarbazone は希酢酸から再結晶、mp 249° (decomp) の淡黄色柱状晶。

3-Oxo-4-noreusantona-1,4,6-trienic acid (IVa) (IIa) を炭酸ナトリウム水溶液と加熱後処理すると mp 132° (decomp) の無色柱状晶 (IVa) を得。

Methyl 6-bromo-3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4-dienate (IIIb) に対する酢酸銀の作用 (IIIb) 1.7 g をチオフェンを含みぬベンゼン 25 cc に溶解、これに乾燥酢酸銀 1.7 g を加え 6 時間室温で放置後 50~60° に 1 時間加熱し、更に室温に 2 日間放置、後酢酸銀を浮取、減圧下にベンゼンを留去すると残留物は結晶化。これを原料エステル (IIIb) と混融しても融点降下せず。

Methyl 3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4,6-trienate (Vb) (a): (IIIb) 1.0 g を氷酢酸 45 cc に溶解し、酢酸銀 20 g を加え室温でかきまぜた後、水浴上で加熱しながら 5 時間かきまぜる。反応液を上例のように処理すると、油状物 0.7 g を得。2,4-dinitrophenylhydrazone: ベンゼン・メタノールから再結晶、mp 175~177° の暗赤色板状晶。C₂₁H₂₂O₆N₄ 計算値 C 59.13, H 5.20, N 1.14, 実験値 C 58.91, H 4.92, N 13.11。これを (IVb) のシアゾメタンによるメチル化で得られた (Vb) の 2,4-dinitrophenylhydrazone と混融しても変化は認められない。

(b): (IIIb) 0.9 g を減圧下に加熱すると 130° で分解し始め, 150° に 15 分間保つと分解は終る. これを減圧蒸留すると bp₂₀ 220~230° の粘稠な油を得. 本品はバイルスタイン反応陰性で, その 2,4-dinitrophenylhydrazone は (Vb) の 2,4-dinitrophenylhydrazone と混融しても変化を起さない. oxime は無色の油状物. C₁₇H₂₃O₅N 計算値 N 5.36, 実験値 N 5.28.

3-Oxo-4,11-bisnoreusantona-1,4,6-triene (VI) (Vb) 1.8 g を 3%硫酸酸性メタノール溶液 30 cc と室温で 17 時間かきまぜた後, 水浴上に加熱還流させながら攪拌. つぎに減圧下にメタノールを留去し, 残留物をエーテルに溶解, 炭酸ナトリウム溶液及び水で洗滌後濃縮すると油状物 1.5 g を得. 2,4-dinitrophenylhydrazone: ベンゼン・メタノールから再結晶, mp 148~149° の暗赤色柱状結晶. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 260 m μ (log ϵ 4.26), 315 m μ (log ϵ 4.04), 410 m μ (log ϵ 4.59). C₁₉H₂₀O₄N₄ 計算値 C 61.92, H 5.47, N 15.22, 実験値 C 61.64, H 4.95, N 14.78.

Diethyl 11-ethoxycarbonyl-6-bromo-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienate (VIII) (VII) 1.5 g を四塩化炭素 300 cc に溶解し NBS 2.7 g を加えて電灯で照射しながら 5 時間煮沸. ついで炭酸水素ナトリウム溶液, 水で順次洗滌後減圧下に四塩化炭素を留去, 赤色柱状のブロムエステル体 (VIII) 1.6 g を得. C₁₉H₂₅O₅Br 計算値 Br 19.36, 実験値 Br 23.91.

11-Carboxy-6 β -hydroxy-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid lactone (IX) (VII) 4.1 g を四塩化炭素 150 cc と NBS 2.29 g を用いて上述と同様に臭素化し, 粗製の (VIII) 5.1 g を得. これをアセトン 100 cc に溶解し, 水酸化バリウム 17.6 g, 水 1110 cc とともに 20 時間かきまぜながら加熱し, これに水酸化カリウム 1.3 g を水 25 cc に溶解した溶液を追加してなお 1 時間反応を続ける. 減圧下にアセトンを留去し, 水溶液を塩酸性としてエーテルで抽出, 抽出液は炭酸水素ナトリウム溶液となる. 炭酸水素ナトリウム抽出液を前記水溶液に合し, 再び塩酸性としてエーテルで抽出し, 脱水後エーテルを留去すると油状物 1.7 g を得. 少量のエーテルを加え放冷し析出する結晶 (0.25 g) をエーテルから再結晶, mp 184~185° (decomp) の細柱状結晶. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 243 m μ (log ϵ 4.13). C₁₅H₁₆O₅ 計算値 C 65.25, H 5.80, 実験値 C 65.30, H 6.72. S-benzylthiuronium salt: エタノールに溶解しエーテルを加えて再結晶, mp 170° (decomp) の無色の結晶となる. C₂₃H₂₆O₅N₂S 計算値 C 62.45, H 5.88, N 6.33, 実験値 C 62.33, H 6.21, N 6.62.

11-Carboxy-6 β -hydroxy-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid lactone (IX) の脱炭酸反応 (IX) 50 mg を 185~190° の浴中で減圧下に 5 分間加熱して脱炭酸する. 粘稠の油状物 43.6 mg を得. 本品は結晶化せず. オキシムも生成しなかつた.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Attempts were made to change the bromine atom in 6-bromo-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid, 6-bromo-3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4-dienic acid, and the ester of the 11-*epi* compound, directly with hydroxyl or acetoxyl and to allow formation of a lactone with carboxylic acid side-chain at C₁₁, so as to derive them to 4-norsantonin but the bromine at C₆ easily underwent liberation to form 1,4,6-trienone derivatives possessing a double bond at C₆~C₇. Lactonization was then attempted with ethyl 6-bromo-11-ethoxycarbonyl-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienate, possessing another carboxyl group at C₁₁, from which 11-carboxy-4-norsantonin (lactone: *cis*) was obtained. Its decarboxylation was carried out but the formation of 4-norsantonin could not be proved.

(Received January 17, 1955)