1,4,6-trienic acid and one of *rac*-bromo-4-norsantonins (lactone: *cis*). The position of the bromine in these compounds was assumed to be at C₂. Attempted debromination of this *rac*-bromo-4-norsantonin (lactone: *cis*) and derivation to *rac*-4-norsantonin (lactone: *cis*) ended fruitless.

(Received January 17, 1955)

140. 春川忠二：4-Norsantonin の合成研究 その 5 6-Bromomonoenoic Acid 誘導体 (駆虫薬の研究 第 23 報*)

Tadatsugu Harukawa: Studies on Anthelmintics. XXIII. 4-Norsantonin. (5).
6-Bromomonoenoic Acid and its Derivatives.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

3-oxo-4-nor-isoeusanton-4-enic acid (I)¹⁾, 3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-4-enic acid (V)¹⁾, 及び 11-carboxy-3-oxo-4-noreusanton-4-enic acid (IV)¹⁾ 等の monoenoic acid からこれらの臭素体を経て 4-norsantonin を合成しようと企てた。

まず(I)†をエーテル溶液中で臭素化して 2-bromo-6 α -hydroxy-3-oxo-4-nor-isoeusanton-4-enic acid lactone (II) とし、これに γ -コリジン、ピペリジン、ジメチルアミン²⁾ 等を用いて種々の条件下に脱臭化水素反応を試みたが、何れの場合も 4-norsantonin 異性体 (III) は生成しなかった。

また (V) を臭素化して得られる 2-bromo-6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-4-enic acid lactone (VI) を γ -コリジンと処理したが、この場合も *rac*-4-norsantonin 異性体 (VII) は得られなかったので、更にメ

* 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) 春川：第 20 報：本誌 **75**, 521 (1955).

† (I) は 11-*epi* 化合物かも知れないが、C₁₁ の配置は未決定である。

†† O の立体配置は不明であることを示す。

2) A. C. Cope, L. L. Estes Jr.: J. Am. Chem. Soc. **72**, 1128 (1950).

タノール溶液中 2,4-dinitrophenylhydrazine を用いて Mattox-Kendall 法³⁾ による脱臭化水素反応を試みたがこの際は臭素基がメトオキシ基に置換された 6 β -hydroxy-2-methoxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-4-enic acid lactone (VIII) の 2,4-dinitrophenylhydrazone が単離された。

つぎに (IV) を前記と同様の条件下で臭素化すると 11-carboxy-2,6-dibromo-3-oxo-4-noreusanton-4-enic acid (IX) と 11-carboxy-2-bromo-6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-4-enic acid lactone (X) とが得られ、これらをそれぞれ γ -コリジンで処理したが、これまた *rac* 4-norsantonin 異性体 (VII) にはならなかった。なお (X) に dimethylformamide 中塩化リチウムによる脱臭化水素⁴⁾ 反応を行つた場合は臭素を含む物質と含まない物質が得られたが、いずれも目的のものではないので、これ以上追求しなかった。

(V) を臭素化した際に (VI) の他に tribromo-6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-4-enic acid lactone (XI) も単離されたので、このような臭素化では 4⁴-3-ketosteroid の場合⁵⁾ と同様に種々の臭素含有ラクトンが生成しているのではないかと考えられるので、(V) または (IV) を 3 分子の臭素で臭素化して得られる粗製品をそのまま γ -コリジンで処理したところ、2-bromo-6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-1,4-dienic acid lactone (XII) が得られ、前報⁶⁾ で得られた標品と混融試験の結果よくその一致をみた。したがって (IV)、(V) を臭素化した際は (VI)、(IX)、(X) の他に種々の臭素体が生成するものと推定される。(XII) を無水酢酸と硫酸

酸で転位させると 2-bromo-4-nordesmotroposantonin acetate (XIII) が生成し、これをケン化すると、2-bromo-4-nor-desmotroposantonin (XIV) となる。2-bromo-dihydrosantonin 類からは既報⁷⁾ のように脱臭化水素反応で容易に santonin 類が生成するに拘わらず、以上の実験結果 2-bromo-4-nordihydrosantonin 類からは 4-norsantonin 類が極めて生成困難なことが判つた。これは C₄ 位メチル基の欠除による影響と考えられ極めて注目に値する事実である。

本研究に当り終始御指導、御鞭撻を賜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

2-Bromo-6 α -hydroxy-3-oxo-4-norisoesusanton-4-enic acid lactone (II) (I) 1.2 g をエーテル 100 cc に懸垂し、これに臭素 1.7 g をエーテルまたは水酢酸 15 cc に溶解した溶液をかきまぜながら徐々に加え、反応液が褪色後減圧下にエーテルを留去し、少量の水を加えて放置すると結晶が析出。収量 1.2 g、希メタノールから再結晶、mp 108~109° (decomp) の無色プリズム晶。C₁₄H₁₇O₃Br 計算値 C 53.69, H 5.47, 実験値 C 53.47, H 5.78。

2-Bromo-6 α -hydroxy-3-oxo-4-norisoesusanton-4-enic acid lactone (II) の脱臭化水素反応 a) (II) 0.6 g と γ -コリジン 6 cc とを 170~180° に 30 分間加熱し、反応液に多量のエーテルを加えて希硫酸、水、炭酸ナトリウム溶液、水で順次洗浄し、脱水後エーテルを留去。0.2 g の赤褐色の油状物が得られるだけで結晶性物質は得られなかった。

b) γ -コリジンをピコリンに変え 140° に 15~20 分間加熱したが、脱臭化水素反応は行われたにかかわらず目的物は得られなかった。

c) (I) 1.2 g と臭素 1.7 g とから得られた (II)* にジメチルアミン 6 g をメタノール 120 cc に溶解した溶液を加え、37° に 2 週間放置。溶媒を減圧下に留去し希塩酸を加えエーテルで抽出し、水洗脱水後エーテルを留去すると 0.6 g の赤褐色の油状物が残留し、これから結晶は得られなかった。

d) (I) 1.1 g と臭素 1.5 g とから得られた (II) にピベリジン 10 cc, ベンゼン 40 cc を加えて 3 時間煮沸

3) V. R. Mattox, E. C. Kendall: J. Am. Chem. Soc. **70**, 882 (1948).

4) R. P. Holysz: Ibid. **75**, 4435 (1953).

5) H. H. Inhoffen et al.: Ber. **85**, 181 (1952).

6) 春川: 第 22 報: 本誌 **75**, 529 (1955).

7) Y. Abe et al.: J. Am. Chem. Soc. **75**, 2567 (1953); Proc. Japan Acad. **30**, 116 (1954).

後室温に1夜放置。これを多量の水中に注入しエーテルで抽出し、水、希塩酸、水、炭酸ナトリウム溶液で順次洗浄後減圧下に溶剤を留去、油状物を得。本品はバイルスタイン反応陰性を示すが結晶はしなかつた。またこの油状物を水酸化アルカリ 0.5 g, メタノール 10 cc と 3 時間煮沸し、水を加えて未ケン化物をエーテルで除いた後塩酸性としてエーテルで抽出、水洗脱水後エーテルを留去すると油状物が残るが、これもまた結晶しなかつた。

2-Bromo-6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-4-enic acid lactone (VI) (V) 1.2 g をエーテル 50 cc に溶解し、臭素 1.6 g をエーテル 20 cc に溶解した溶液を一度に加えかきまぜながら加温すると約 10 分間で臭素は消費される。この溶液を直ちに水洗、脱水後減圧下に濃縮し析出する結晶をメタノールから再結晶。mp 107~109° (decomp) の無色プリズム晶。収量 0.2 g. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 237 m μ (log ϵ 4.12). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{Br}$ 計算値 C 53.69, H 5.47, 実験値 C 53.98, H 5.70. なお上記結晶を母液を放置するとさらに結晶が析出するが、これをベンゼン・石油エーテルから再結晶, mp 152~153° (decomp) の無色細針状晶となり、分析値は tribromide (XI) に一致。収量 0.1 g. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 258 m μ (log ϵ 4.13). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{Br}_3$ 計算値 C 35.70, H 3.21, 実験値 C 35.51, H 3.75.

(VI) の脱臭化水素反応 a) (VI) 0.5 g に 2,4-dinitrophenylhydrazine 0.4 g をメタノール 20 cc と塩酸 4 cc に溶解した溶液を加えて室温に1夜放置、析出する結晶 (0.2 g) をベンゼン・メタノールから再結晶。まず mp 182° の臭素を含まない結晶 100 mg が得られ、母液から mp 112~160° (decomp) の臭素を含む結晶が得られる。前者をメタノールから再結晶すると mp 188° の結晶となり、その元素分析結果は (VIII) の 2,4-dinitrophenylhydrazone に一致。 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 257 m μ (log ϵ 4.12), 302 m μ (log ϵ 3.42), 395 m μ (log ϵ 4.22). $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_4$ 計算値 C 56.75, H 5.44, 実験値 C 56.86, H 5.14.

b) (VI) 1.0 g を γ -コリジン 10 cc と 150° に 25 分間加熱し、これを (II) の場合と同様に処理。赤褐色の油状物 0.4 g が得られるが、結晶化しなかつた。

2,6-Dibromo-11-carboxy-3-oxo-4-noreusanton-4-enic acid (IX) (IV) 1.4 g をエーテル 140 cc に懸垂し、これに臭素 1.6 g を氷酢酸 16 cc に溶解した溶液を加え (VI) と同様に処理、粗結晶 0.7 g を得。メタノール・ベンゼンから再結晶, mp 138~139° (decomp) の無色針状晶。 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Br}_2$ 計算値 C 41.12, H 4.12, 実験値 C 40.90, H 4.48.

2-Bromo-6 β -hydroxy-11-carboxy-3-oxo-4-noreusanton-4-enic acid lactone (X) (IV) 1.4 g をエーテル 140 cc に懸垂し臭素 1.6 g を氷酢酸 5 cc に溶解した溶液を加え (VI) の場合と同様に反応、処理すると (IX) の粗結晶 1.2 g が得られる。この結晶に 10%炭酸ナトリウム溶液 50 cc を加えて室温で1夜放置し、ついで塩酸を加えエーテルで抽出、抽出液を水洗脱水後濃縮すると結晶を析出。ベンゼン・メタノールから再結晶, mp 168° (decomp) の無色柱状晶。 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 236 m μ (log ϵ 4.13). $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{Br}$ 計算値 C 50.43, H 4.80, 実験値 C 49.52, H 5.14.

(IX) の脱臭化水素反応 (IX) の粗製品 0.4 g を γ -コリジン 3 cc と 120~130° に 1 時間加熱し以後前記同様に処理, mp 205° (decomp) の結晶 40 mg を得。本品はバイルスタイン反応陽性。

(X) の脱臭化水素反応 a) (X) 2.1 g を dimethylformamide 12 cc に溶解し、塩化リチウム 0.8 g を加えて水浴上に 3 時間加熱し、多量の水を加えてエーテルで抽出し、エーテル溶液を脱水後濃縮して 0.7 g の結晶を得。メタノールから再結晶、まず臭素を含む 240° の分解点をもつ無色プリズム晶が析出、ついで母液から臭素を含めぬ mp 180° の黄色針状晶が得られ、その $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 230 m μ (log ϵ 3.60), 363 m μ (log ϵ 4.28).

b) (X) 0.7 g をベンゼン 30 cc に溶解し、ビピリジン 7 cc を加えて水浴上に 5 時間煮沸後塩酸性としてエーテルで抽出し、エーテル抽出液は炭酸ナトリウム溶液とふり、可溶部と不溶部に分ける。炭酸ナトリウム抽出液を塩酸性とし、エーテルで抽出、抽出液を水洗、脱水後乾固したが残留物は得られなかつた。炭酸ナトリウム溶液で抽出したエーテル母液を水洗、脱水後濃縮すると臭素を含む赤褐色の油状物 0.3 g が得られた。

2-Bromo-6-hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-1,4-dienic acid lactone (XII) a) (V) 680 mg をエーテル 100 cc に溶解し、臭素 1.38 g のエーテル溶液 30 cc を加え、かきまぜながら 30 分煮沸すると臭素を消費されて反応液は橙黄色となる。水洗、脱水後ピコリン 5 cc を加えて濃縮し、更にピコリン 5 cc を追加して 1 時間煮沸する。これを水中に注入し、エーテルで抽出、抽出液は希硫酸、水、炭酸ナトリウム溶液、水で順次洗浄し、脱水濃縮して析出する結晶 (収量 100 mg) をメタノールから再結晶, mp 195° (decomp) の無色板状晶。本品は 2-bromo-4-norsantonin⁶⁾ と混融しても変化せず。

b) (IV) 2.8 g をエーテル 300 cc に溶解し、これに臭素 4.8 g の 100 cc エーテル溶液を加え、臭素の色が消えるまでかきまぜながら煮沸し、ピコリン 20 cc を用いて a) と同様に処理すると (XII) の粗結晶 0.7 g が得られる。これをメタノールから再結晶, mp 190~200° の無色柱状晶。

2-Bromo-6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-1,4-dienic acid lactone (XII) の酢化転位 (XII) 0.3 g に無水酢酸 12 cc と濃硫酸 0.5 g を加え 50~60° に 15 分間加熱し、冷後水中に注入し、析出する (XIII) の結晶 (0.3 g) をメタノールから再結晶, mp 167~174° の無色柱状晶。 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Br} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 53.06, H 4.73, 実験値 C 53.38, H 4.75.

2-Bromo-4-nordesmotroposantonin (XIV) 前記の acetate (XIII) 100 mg を炭酸ナトリウム 200 mg, 水 10 cc, メタノール 10 cc と 1 時間煮沸し、減圧下にメタノールを留去し、残留液を塩酸性として得られる

結晶をメタノールから再結晶, mp 210° (decomp) の無色柱状晶. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 256 m μ (log ϵ 2.39), 293 m μ (log ϵ 3.37). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 52.53, H 5.03, 実験値 C 52.45, H 4.80.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

2-Bromo-4-nordihydrosantonin, obtained by the bromination of 3-oxo-4-noriso-eusanton-4-enic acid and 3-oxo-11-*epi*-4-noreusanton-4-enic acid, was submitted to dehydrobromination but 4-norsantonin was not obtained. Dehydrobromination of 2-bromo-11-carboxy-4-nordihydrosantonin (lactone: *cis*), obtained by the bromination of 11-carboxy-3-oxo-4-noreusanton-4-enic acid, also failed to yield 4-norsantonin. However, dehydrobromination of a crude brominated compound yielded 2-bromo-4-norsantonin which was assumed to be 2-bromo-6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-norsanton-1,4-dienic acid lactone.

(Received January 17, 1955)

141. 春川忠二：4-Norsantonin の合成研究 その 6 4-Norsantonin の合成 (駆虫薬の研究 第 24 報*)

Tadatsugu Harukawa: Studies on Anthelmintics. XXIV. 4-Norsantonin. (6).
Synthesis of 4-Norsantonin.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

既報のように monoenoic acid 或いは dienoic acid の臭素体を経由する 4-norsantonin 類の合成は成功しなかつたので, dienoic acid である 3-oxo-4-noreusanton-1,4-dienic acid (Ia) 及びその 11-*epi* 化合物 (Ib) について二酸化セレン酸化¹⁾ によるラクトン化を試みた。

* 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); Y. Abe et al.: Santonin III. J. Am. Chem. Soc. に投稿中。