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。

(Ia), (Ib) を氷酢酸に溶解し、二酸化セレンと加熱すると、それぞれ mp 171° (IIa) と mp 175° (IIb) の *rac*-4-norsantonin が得られ、両者のラクトン環の結合様式は santonin の場合¹⁾と同様トランスと考えられる。

(II) の構造を証明するためにこれに鉍酸のみによる dienone-phenol 転位²⁾を試みたが、santonin 或いはその異性体の場合と異なり、炭酸ナトリウムに可溶性の物質が僅少得られるだけで *rac*-4-nordesmotroposantonin は得られなかつた。しかし無水酢酸と濃硫酸とによる酢化的転位³⁾は正常に行われ、好収量で (IIa), (IIb) からそれぞれ mp 164° (IIIa) と mp 130° (IIIb) の *rac*-4-nordesmotroposantonin acetate が得られた。

(IIIa), (IIIb) をメタノール性炭酸ナトリウム溶液でケン化した後鉍酸で処理すると、それぞれ mp 233° (IVa) と mp 166° (IVb) の *rac*-4-nordesmotroposantonin が得られ、(IVb) は 6-bromo-3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4-dienic acid⁴⁾ を塩化亜鉛で処理⁵⁾して得られるものに一致する。また (IVa), (IVb) をふたたびアセチル化すると、それぞれもとの acetate (IIIa), (IIIb) に復帰し、(III) の脱アセチル化反応の際立体構造に変化は起らないことが判つた。しかし 1%メタノール性水酸化カリウムで (IIIa) 或いは (IIIb) をケン化すると、両者から mp 170~180° の明らかに混合物と想像される 4-nordesmotroposantonin が得られ、それ等の元素分析値と紫外吸収スペクトルは (IV) に一致するが、ふたたびアセチル化すると mp 125~130° のアセテートとなり、これは (IIIa) と (IIIb) とを混ぜたものに一致し、また (IVa) と (IVb) とを混ぜると融点は上記の 170~180° を示すことなどから、(IIIa) および (IIIb) は水酸化アルカリによるケン化の際 C₁₁ において異性化を起し (IVa) と (IVb) の 2 種の 4-nordesmotroposantonin になるものと考えられる。これは desmotroposantonin acetate では認められない現象で、恐らく C₄ におけるメチル基の欠除に基因するものと考えられ、前記鉍酸に対する挙動の相異とともに注目値する。

C₄ にメチル基のない交叉共轭ジエノン類の酢化的転位体をケン化すると、B 環が反転した水酸化アルカリに難溶性のいわゆる hetero-phenol⁶⁾ になるといわれているが、(IVa), (IVb) はともに水酸化ナトリウム溶液に冷時易溶で、これらのアセチル化体 (IIIa), (IIIb) はいずれも水酸化ナトリウム溶液に不溶性であるから、水酸化ナトリウム溶液に溶解するのはラクトンの開裂に基づくものではなく、フェノール水酸基によることは明らかである。したがって (IV) は hetero-phenol 体 (IV') ではないと推定される。なおその赤外スペクトルは 11.71 μ に著明な吸収を示し、(V) のベンゼン環上の adjacent hydrogen に基づく吸収 12.30~12.45 μ よりむしろ (VI) のベンゼン環上の isolated hydrogen による吸収 11.67~11.76 μ の値に近いから、(IV) 式が支持される。

また (IVb) をクロロホルム中で臭素化すると 2-bromo-4-nordesmotroposantonin (Xb) が得られる。これは

2) A. Andreocci, P. Bertelo: Ber. **31**, 3131 (1893); G. R. Clemons, R. H. Haworth: J. Chem. Soc. **1930**, 2579.

3) Huang-Minlon, Ch. P. Lo, L. T. Yunghu: J. Am. Chem. Soc. **65**, 1780 (1943).

4) 春川: 第 21 報: 本誌 **75**, 525 (1955).

5) 角: 未発表.

6) H. H. Inhoffen: Ber. **74**, 604 (1941).

7) A. S. Dreiding, W. J. Pummer, A. J. Tomasewski: J. Am. Chem. Soc. **75**, 3159 (1953).

11-carboxy-3-oxo-4-noreusanton-4-enic acid (VII)* から得られた 2-bromo-4-norsantonin (VIIIb, lactone: *cis*) の酢化転位体 (IXb) をケン化して得られる (Xb)* に一致する。一方 (VIIIb) は既報^{8,9)} と同一理由によりその C₆ と C₁₁ の立体配置の相互関係は β -santonin と同一と推定される。したがって (IIb) は *rac*-4-nor- β -santonin (6 α -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4-dienic acid lactone) と結論される。また (Ia) は (Ib) の C₁₁-epimer であるから、(IIa) は *rac*-4-nor- α -santonin (6 α -hydroxy-3-oxo-noreusantona-1,4-dienic acid lactone) で、その C₁₁ の立体配置は α -santonin と同一であることが明らかとなるとともに、先に¹⁰⁾ mp 155° の酸 (Ia) を 3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid, mp 164° の酸 (Ib) をその 11-*epi* とした仮定の正しいことが立証された。

8) Y. Abe et al.: Santonin II. J. Am. Chem. Soc. に投稿中.

9) M. Matsui et al.: Bull. Chem. Soc. Japan **27**, 5 (1954).

10) 春川: 第 20 報: 本誌 **75**, 521 (1955).

* 前報参照.

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、栢木の諸氏、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

rac-4-Nor- α -santonin (IIa: 6 α -hydroxy-3-oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid lactone) (Ia) 5 g を氷酢酸 50 cc に溶解し、二酸化セレン 5 g と水 5 cc との溶液とを加え、4 時間煮沸後析出するセレンを濾去し減圧下に氷酢酸を留去し、残留物にアルカリ性となるまで 10%炭酸ナトリウム溶液を加え、不溶の結晶 (0.4 g) を得。これをメタノールから再結晶, mp 171° の無色柱状晶。 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 238 m μ (log ϵ 4.17). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 計算値 C 72.39, H 6.94, 実験値 C 71.96, H 7.03.

rac-4-Nor- β -santonin (IIb: 6 α -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4-dienic acid lactone) (Ib) 10 g を氷酢酸 10 cc, 二酸化セレン 10 g, 水 10 cc を用いて前項と同様に反応, 処理。収量 5.0 g. メタノールから再結晶, mp 175° の無色菱型結晶。 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 238 m μ (log ϵ 4.18). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 計算値 C 72.39, H 6.94, 実験値 C 71.97, H 7.09.

rac-4-Nor- α -desmotroposantonin acetate (IIIa) (IIa) 100 mg を無水酢酸 3 cc, 濃硫酸 5 滴を混和し, 水浴上で 5 分間加温後反応混合物を水 15 cc 中に注入し, 析出する結晶を濾取, 水洗後メタノールから再結晶, mp 164°, 無色の骰子状結晶。 $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 250 m μ (log ϵ 2.27), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 270 m μ (log ϵ 2.82). $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 計算値 C 70.05, H 6.61, 実験値 C 69.70, H 6.64.

rac-4-Nor- β -desmotroposantonin acetate (IIIb) (IIb) 100 mg を無水酢酸 3 cc, 濃硫酸 5 滴を用い (IIIa) と同様に反応, 処理。収量 100 mg. メタノールから再結晶, mp 130° の無色骰子状晶。 $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 250 m μ (log ϵ 2.27), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 270 m μ (log ϵ 2.82). $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 67.83, H 6.76, 実験値 C 67.65, H 7.02.

rac-4-Nor- α -desmotroposantonin (IVa) (IIIa) 100 mg をメタノール 10 cc に溶解し, 炭酸ナトリウム 200 mg と水 10 cc を加え 1 時間煮沸後減圧下にメタノールを留去し, 残留液をエーテルで洗浄後塩酸酸性としてしばらく加温し, 冷後析出する結晶をメタノール・石油エーテルから再結晶, 無色骰子状晶。mp 233°. $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 248 m μ (log ϵ 2.11), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 287 m μ (log ϵ 3.29). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 計算値 C 72.39, H 6.94, 実験値 C 72.19, H 7.14.

rac-4-Nor- β -desmotroposantonin (IVb) (IIIb) 100 mg を前項と同様に反応, 処理する。mp 166°. 6-bromo-3-oxo-11-*epi*-4-noreusantona-1,4-dienic acid をベンゼン中塩化亜鉛で処理して得られた結晶と混融しても変化せず。 $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 249 m μ (log ϵ 2.13), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 287 m μ (log ϵ 3.26). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 計算値 C 72.39, H 6.94, 実験値 C 72.03, H 7.17.

rac-4-Nor- α -desmotroposantonin acetate (IIIa) に対するメタノール性カリの作用 (IIIa) 250 mg を 1%メタノール性カリ 25 cc と 2 時間煮沸後メタノール留去し, 残留物に水を加えエーテルで洗浄後塩酸酸性にして析出する油状物を加温, mp 170~180° の結晶を得。数回再結晶すると mp 210~220° に達する。この再結晶前の粗製品を無水酢酸と濃硫酸とによつてアセチル化し, 得られた結晶をメタノールから再結晶すると mp 125~130° の結晶となり, 原料のアセテートと混融しても融点は降下せず。

rac-4-Nor- β -desmotroposantonin acetate (IIIb) に対するメタノール性カリの作用 (IIIb) 0.4 g を 1%メタノール性カリ 40 cc で前項と同様に反応, 処理すると mp 170~180° の無色骰子状結晶を得。 $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 248 m μ (log ϵ 2.16), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 287 m μ (log ϵ 3.28). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 計算値 C 72.39, H 6.94, 実験値 C 72.13, H 7.17. 無水酢酸と濃硫酸とによつてアセチル化し得られた結晶をメタノールから再結晶, mp 125~130° の結晶となり原料アセテートと混融しても融点は降下せず。

rac-4-Nor- α -santonin (IIa) に対する鉍酸の作用 (IIa) 50 mg に 55%硫酸 2 g を加えて溶解し 50° に加熱しながら 12 時間かきまぜ, 反応混合物に冷却しながら水を加えると少量の沈澱が析出。これをエーテルで抽出し, エーテル溶液を 3%水酸化ナトリウム溶液に転溶し, アルカリ溶液を酸性にし, しばらく加熱後エーテルで抽出し, 炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し, エーテル溶液を濃縮したがほとんど残留物がなかつた。炭酸水素ナトリウム洗浄液を塩酸酸性とし加温すると少量の固体を得。 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 278 m μ (log ϵ 3.28).

rac-4-Nor- β -santonin (IIb) に対する鉍酸の作用 (a) (IIb) 100 mg に 55%硫酸 4 g を加え, 前項と同様に反応, 処理し, 極めて微量の原料を回収したにとどまつた。

(b) (IIb) に 55%硫酸を加え 100° で転位反応を行い (a) と同様に処理したところ, 炭酸ナトリウム溶液に可溶性の油状物のみを得。

(c) (IIb) 100 mg を発煙塩酸 1 cc とともに封管に入れ 35° に 2 日間加温した後反応液を処理したが (b) と同様炭酸ナトリウム溶液に可溶性物質が少量得られた。

rac-2-Bromo-4-nor- β -desmotroposantonin (Xb) (IVb) 15 mg をクロロホルム 1.2 cc に溶解し, これに臭素 15 mg を 0.5 cc のクロロホルムに溶解した溶液を加え, 室温に 30 分間放置すると臭素が消費される。水洗, 脱水後濃縮し, 析出する結晶をメタノールから再結晶, mp 200~210° (decomp) の結晶となる。本品を

rac-2-bromo-4-nor- β -desmotroposantonin¹⁾ と混融しても融点は降下せず。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

3-Oxo-4-noreusantona-1,4-dienic acid and its 11-*epi* compound were submitted to lactonization by heating with selenium dioxide and *rac*-4-nor- α -santonin (lactone: *trans*) and *rac*-4-nor- β -santonin (lactone: *trans*) were obtained. Both *rac*-4-norsantonins were submitted to rearrangement through treatment with acetic anhydride and sulfuric acid from which *rac*-4-nor- α -desmotroposantonin acetate and *rac*-4-nor- β -desmotroposantonin acetate were obtained, which were saponified with sodium carbonate respectively to *rac*-4-nor- α -desmotroposantonin and *rac*-4-nor- β -desmotroposantonin, to confirm their respective structures. It was found that *rac*-4-nordesmotroposantonin acetate tended to undergo isomerization at C₁₁ during saponification with alkali.

(Received January 17, 1955)

142. 石黒武雄, 亀谷富士夫, 古座谷 醇: アミン-水-苛性アルカリ系の平衡 (第5報*)

Nicotine-H₂O-NaOH 系の相互溶解度

Takeo Ishiguro, Fujio Kametani, and Jun Kozatani: Equilibria of the Systems of Amine-Water-Caustic Alkali. V. Mutual Solubilities of Nicotine-H₂O-NaOH System.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

ニコチンが水との間に特異な溶解度を有することは Hudson¹⁾ により研究され、その後 Tsakalotos²⁾ 等により追試された。これらの結果には多少の差はあるが大体似た値を示している。Hudson によると、ニコチンは上部臨界溶解温度 210° (ニコチン 32.2%) 及び下部臨界溶解温度 61° (ニコチン 32.2%) を有し、水との miscibility は 129° でニコチン濃度最大 (約 82%) となり、また 100° 附近でニコチン濃度最小 (約 7%) となる特異な閉環型 miscibility curve を示している。故にニコチン-水系では上下両臨界温度を通じて、最大約 82% より濃厚なニコチンは得られない。なお水との共沸混合物³⁾ についても研究されているが、ニコチン%は非常に小さい。Dubrisay⁴⁾ はニコチンの水溶液に極く少量の NaOH を加えて下部臨界温度の変化について研究している。しかし以上の研究報告だけでは、ニコチンを完全に水から分離する方法の基礎的資料とし難いので、著者等は前報に引続いて、今回ニコチン-H₂O-NaOH 3 成分系の相互溶解度に関する研究を行い、平衡温度 0°, 30°, 60° 及び 90° に於ける 2 液層の miscibilities を決定し、平衡図並びに conjugate curve を作成し、ニコチンの脱水及び水溶液からの分離に関し、重要な基礎データを提供することが出来た。

実験試料 ニコチンは煙草葉より抽出した農芸殺虫用硫酸ニコチンを NaOH で遊離脱水して、水素気流中で数回分留を行い、Table I に示されるような物理常数を有するものを検体とした。表中平衡温度とは、その温度で相互溶解度を測定した事を意味する。H₂O 及び NaOH は前報と同じである。

* 第4報: 本誌 75, 434 (1955).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) C. S. Hudson: Z. physik. Chem. 47, 113 (1904).

2) D. E. Tsakalotos: Bull. soc. chim. France [4], 5, 397 (1909).

3) C. R. Smith: Ind. Eng. Chem. 34, 251 (1942); D. F. Kelly, M. J. O'Conner, J. Reilly: J. Chem. Soc. 1942, 511.

4) R. Dubrisay: Ann. chim. et physiq. 17, 222 (1922).