U.D.C. 547.659.6 : 615.733.1

120. 石川 尚： サントニン関連化合物の C₆ 水酸化法 I 数種の Dihydrosantonin 異性体の合成 (駆虫薬の研究 第 25 報*)

Hisashi Ishikawa : Studies on Anthelmintics. XXV. C₆-Hydroxylation of Compounds Related to Santonin. (I.) Synthesis of Several Isomers of Dihydrosantonin.

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

Treatment of the enol acetate (III) of methyl 3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (II) with organic peracid affords *trans*-hydroxy ester (IV) with the hydroxyl group introduced into C_{6β}-position and its bromination-dehydrobromination to the methyl santoninate isomer followed by saponification results in the reversion of the hydroxyl at C₆ to form *rac*-6 α -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-isoeusantona-1,4-dienic acid lactone (VII), or *rac*-santonin A. Treatment of the enol acetate (XIII) of methyl 3-oxoeusanton-4-enate (XII) with performic acid produces 6 α -hydroxy-3-oxoeusanton-4-enic acid lactone (XIV), or dihydro- α -santonin, and 6 β -hydroxy lactone (XV), or dihydrosantonin C, while the same treatment of methyl 3-oxo-11-*epi*-eusanton-4-enate (XVI) affords 6 α -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-eusanton-4-enic acid lactone (XVIII), or dihydro- β -santonin, and 6 β -hydroxy lactone (XIX), or dihydrosantonin D. Treatment of the C₆-Br compound (VIII), obtained as the main product from the Wohl-Ziegler reaction of (II), with sodium iodide gives the *trans*-hydroxy ester (IV) and the treatment of (VIII) with anhydrous silver oxide gives the *cis*-hydroxy ester (X), suggesting an α -configuration for the foregoing C₆-bromine.

(Received January 18, 1956)

阿部等は α -santonin の合成¹⁾にさきだつて、その一異性体である santonin A' を合成したが²⁾、これは緩和な条件下の dienone-phenol 転位によつて *rac*- α -desmotropo-santonin になることから、C₇ と C₁₁ 位の相対的立体配置は α -santonin と同様で、またそのラクトン環は C₆ 臭素化体を経て構成されるから、B 環に対してシス結合していると推定されたが、その他の立体配置についてはまだ明らかでなかつたため、当時は santonin A の C₆-epimer が α -santonin に相当するのではないかと考えられた。*** また (-)- α -santonin から容易に導かれる methyl santoninate はアルカリでケン化後酸性にすると、C₆ 水酸基の反転を伴わずに α -santonin に戻るから⁴⁾、santonin A の C₆-epimer を得るためには santonin A の合成中間体である A 酸²⁾ から C₆ にトランスの水酸基を持つ methyl santoninate を合成すればその目的が達せられるものと考えられた。そこでまず A 酸の C₆ にトランスの水酸基を入れた後 A 環をジェノン環に変えて methyl santoninate を得ようと企てた。

すでに 4⁴-3-ketosteroid の enol acetate に NBA を反応させると C₆-bromo-4⁴-3-ketosteroid の生成することが知られている⁵⁾。NBA による臭素化はブロム・カチオン (Br⁺) によるもので、サントニン系モノエノ

* 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。第 24 報：本誌 75, 536(1955)。三木の推論 [本誌 75, 416(1955)] に従つて C₁₁ 位の立体配置を Fischer の投影式で表わすとサントニンの構造式は本報に記載したようになる。たとえば β -santonin は (XXIV) 式で表わされる。

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

1) Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi, T. Toga : Proc. Japan Acad. 30, 116 (1954); 30, 119(1954).

2) Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi, T. Toga : J. Am. Chem. Soc. 75, 2567 (1953).

*** その後の研究によつて α -santonin の C₇ 側鎖が equatorial の配置であるのに対し、santonin A の側鎖は axial に結合されていることが明らかにされたので³⁾、この考えは修正せざるを得なくなつた。

3) Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi, T. Toga : J. Am. Chem. Soc. 78, 1416 (1956).

4) 三木：本誌 75, 412(1955).

5) T. Reichstein : Helv. Chim. Acta 31, 1713(1948).

ン化合物は 4⁴-3-ketosteroid と類似の構造を持つているから, monoenone ester の enol acetate をハイドロキシル・カチオン (OH⁺) を出す酸化剤で酸化すれば C₆ に水酸基が導入されるはずである. そこで 3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enic acid† (I, A 酸²⁾) をジアゾメタンでメチル化して得られる methyl 3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (II) を無水酢酸・アセチルクロリドを作用させて methyl 3-acetoxy-11-*epi*-isoeusanton-3,5-dienate (III) とし, ついでこれを過酸素, 過酢酸あるいは過フタル酸で処理したところ mp 146° の hydroxy ester が得られた. 本品は 247 mμ に吸収極大を示し, (I) のそれ²⁾ との差が僅かで, またその生成経路ならびに後述の反応等から C₆ に水酸基の導入された化合物と推定される⁷⁾. なお (III) は比較的不安定で長時間放置するだけでも酸化を受け, 同じ hydroxy ester が生成する. これを酢酸・エーテル中で臭素 1 mol と処理すると mp 138°, λ_{max} 253 mμ の bromohydroxy ester が生成し, ついで γ-コリジンで脱臭化水素化すると 245 mμ に変交叉軌型ジェノン特有の吸収極大を示す mp 113° の methyl santoninate 異性体⁷⁾ が得られる. しかし本品を水酸化カリウムでケン化するとシス-ラクトン環を持つ *rac*-santonin A (VII) が生成するから, 前述の方法で導入された C₆ 水酸基は C₇ 側鎖に対してシスの配置をとっているか, あるいはケン化の際トランスからシスへ反転したものと推定される.

つぎに (II) を NBS 1 mol で臭素化すると mp 72°, λ_{max} 259 mμ の主成績体と, 少量の mp 107°, λ_{max} 265 mμ の副成績体との二種類の臭素化体が得られる. この反応は 4⁴-3-ketosteroid の Wohl-Ziegler 反応に類似しており, その紫外部吸収スペクトルがいずれも (II) に比べて 11~17 mμ 長波部に移動していることから臭素は C₆ に導入されたものと推定される⁷⁾. mp 72° の臭素化体にベンゼン・メタノールあるいはアセトン中でヨウ化ナトリウムを作用させたところ, mp 146° の hydroxy ester が生成し, これは前述の過酢酸化法で得られた成績体に一致した. またこの臭素化体をエーテル中乾燥酸化銀で処理すると mp 98°, λ_{max} 249 mμ の化合物⁷⁾ が得られるが, その合成経路, 元素分析値等から前述の mp 146° の hydroxy ester の C₆ 異性体 (X) と推

Fig. 1.

† 後の研究で明らかになった正しい立体構造を示す名称を始めから使用する.

†† 本研究と同じ頃 4^{8,9}-7-ketosteroid のエノールアセテートを過フタル酸で酸化すると C₁₁ に水酸基の入ることが Djerassi 等⁶⁾ によつて見出された.

6) C. Djerassi, et al.: J. Am. Chem. Soc. **74**, 3321 (1952).

7) H. H. Inhoffen: Ber. **69**, 2141 (1936); C. Djerassi: J. Am. Chem. Soc. **72**, 4536 (1950); D. H. R. Barton: Ibid. **72**, 1066 (1950).

定される。これを臭素 1 mol で処理すると mp 146° の hydroxy ester とは異なり、C₂ が臭素化されると同時にラクトン環を形成して 2 ξ -bromo-6 α -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enic acid lactone²⁾ (XI) となつた。本品は脱臭化水素化によって *rac*-santonin A (VII) となるから²⁾、前記二種類の hydroxy ester はたがいに C₆-epimer で、そのうちトランス体はその後の処理中に C₆ 水酸基の反転を起してシス型に変わるものと推定される。なお前述のように臭素化のさい mp 146° のものは C₂ のみが臭素化されるに反し、mp 98° のものは同時にラクトン化も起すことから、前者が C₇ 側鎖に対し C₆ にトランス配置の水酸基をもつエステルで、これから導かれた mp 113° の methyl santoninate の水酸基も同様トランスの配置をもつものと考えられる。この推定は methyl santoninate A が角⁸⁾により合成されるにおよんでその妥当性が確められ、mp 113° の methyl santoninate は methyl 6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-isoeusantona-1,4-dienate (VI) であることが明らかになった。したがって二つの monoenone hydroxy ester のうち mp 146° のものが methyl 6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (IV) で、mp 98° のものは methyl 6 α -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (X) と推定されるが、これはまた両者の紫外吸収スペクトルによつても支持される。すなわち 4⁴-3-ketosteroid の C₆ に水酸基が導入されると、equatorial に入つた化合物は axial 配置の異性体と比較して 2~5 m μ 長波部に吸収極大を示すことが知られている⁹⁾ が、サントニン系モノエン化合物の A、B 環は 4⁴-3-ketosteroid の A、B 環に相当し、C₆ に equatorial の水酸基 (α -配置) をもつた (X) の紫外吸収極大は axial の水酸基 (β -配置) をもつ (IV) より 2 m μ 長波部に認められるので、上記のステロイドの場合とよく一致する。また mp 72° の bromomonoenone ester の C₆ 臭素の配置は前述のようにこれを乾燥酸化銀と処理すると (X) になるが、この置換反応は S_N 機構で進行するから置換前後の臭素と水酸基の立体配置は変わらないと考えられる。したがってこの臭素も equatorial の配置をとり、mp 72° の bromo ester は methyl

Fig. 2.

8) M. Sumi: Pharm. Bull. (Japan) 4, 147(1956).

9) F. Sondheimer, O. Mancera, G. Rosenbranz: J. Am. Chem. Soc. 76, 5020(1954).

6 α -bromo-3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (VIII) で mp 105° の副成績体はその C₆-epimer の methyl 6 β -bromo-3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (IX) と推定される. なお (VIII) の吸収極大は (IX) より 6 m μ 短波部に認められるが, 4⁴-ketosteroid の C₆ 臭素化体においては臭素が equatorial のものは axial 配置のものに比し約 5 m μ 短波部に吸収極大があるので¹⁰⁾, 両者はよくこれに一致し, 上述の (VIII) と (IX) との立体配置の正しいことが確かめられた.

つぎに C₇- β にプロピオン酸側鎖をもつモノエノン化合物の enol acetate について有機過酸化を試みた. methyl 3-oxoeusanton-4-enate¹¹⁾ (XII) に少量の硫酸を触媒として加え, 無水酢酸と加温して得られる enol acetate (XIII) を過酸で酸化すると dihydro- α -santonin¹²⁾ (XIV) およびその C₆-epimer (XV) と推定される mp 127°, λ_{max} 246 m μ の化合物が得られる. また (XII) の C₁₁-epimer¹¹⁾ (XVI) も同様の処理で 6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-eusanton-4-enic acid lactone (XIX, dihydrosantonin D¹²⁾) とその C₆-epimer (XVIII) と推定される mp 128°, λ_{max} 243 m μ の化合物が得られる. これらのうち (XV) と (XVIII) とは新化合物であるから, それぞれ対応する santonin 異性体に導いてその構造を確かめようと企てた. (XV) を 1 mol の臭素で処理して得られる mp 143° (decomp) の臭素化体を アルデヒドコリジンで脱臭化水素化したところ, 6 β -hydroxy-3-oxoeusantona-1,4-dienic acid lactone (XXIII, *rac*-santonin C¹⁾) が生成した. (XVIII) も同様に臭素化後 アルデヒドコリジンによる脱臭化水素化で *rac*- β -santonin¹⁾ (XXIV) が得られ, (XV), (XVIII) の推定構造は確認された.

以上の研究の結果, i) プロピオン酸エステル側鎖が 7 α (axial) の配置の場合はその enol acetate は極めて酸化され易く, 側鎖に対してトランスの水酸基が C₆ に導入されて 6 β -hydroxy ester が生成する. ii) プロピオン酸側鎖が 7 β (equatorial) の場合には 7 α 側鎖程には酸化され易くないが, C₆ に入つた水酸基はそのままの形に止らないで側鎖のエトキシカルボニル基と作用して悉くラクトン化し, しかも 6 β に水酸基をもつシスラクトン体と 6 α に水酸基の入つたトランスラクトン体とを共生する.

これらをエノールアセテート酸化の既知諸例と比べると C₄ メチル基の有無, C₇ 側鎖の配置, C₇ 側鎖の大きさと原子団の種類等によつて酸化成績体は微妙な影響を受けることが判る.

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, 桑田 智博士, 松川泰三博士に謹謝する. また紫外部吸収スペクトルを測定された神尾, 備中氏, 元素分析を担当された菅, 鈴木, 塚本, 中田, 柏木の諸氏に深謝する.

実 験 の 部

Methyl 3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (II) (I)²⁾ 10 g をエーテル 200 cc に溶解, nitrosomethylurea 20 g からつくつた diazomethane のエーテル溶液を滴下, 1 夜放置後 NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水, 濃縮し析出する結晶 10 g を石油ベンジンから再結晶, mp 92° の無色板状品を得. λ_{max}^{EtOH} 248 m μ (ϵ 14,400). C₁₆H₂₄O₃ 計算値 C 72.69, H 9.15, 実験値 C 72.95, H 9.25.

Methyl 3-acetoxy-11-*epi*-isoeusantona-3,5-dienate (III) (II) 3 g を無水酢酸 22 cc, acetyl chloride 37 cc に溶解, 4.5 時間煮沸し減圧下に濃縮, エーテルを加え NaHCO₃, 水で洗浄, 脱水, 濃縮後蒸留, bp₁ 160~170° の淡黄色油 2.3 g を得. λ_{max}^{EtOH} 239 m μ (ϵ 18,600). C₁₈H₂₆O₄ 計算値 C 70.56, H 8.53, 実験値 C 70.84, H 8.80.

Methyl 3-acetoxy-11-*epi*-isoeusantona-3,5-dienate (III) の過酸化 a) (III) 3.06 g を無水エーテル 100 cc に溶解, 新しくつくつた phthalic monoper acid のエーテル溶液 52.8 cc (活性酸素 0.176 g 含有) を 0~3° で加え, 0° に 24 時間放置. NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水, 濃縮. 析出する結晶を酢酸エチルから再結晶. mp 146°, 無色板状の (IV) 0.7 g を得. λ_{max}^{EtOH} 247 m μ (ϵ 13,300). C₁₆H₂₄O₄ 計算値 C 68.54, H 8.63, OCH₃ 11.07, 実験値 C 68.46, H 8.32, OCH₃ 10.89. b) (III) 9.7 g を氷酢酸 70 cc に溶解, 29% 過酸化水素 4 cc を室温で滴下, 1 夜放置後 50° に暫時加温, 減圧下に濃縮, エーテルを加え前項のように洗浄後溶媒を留去, 析出する結晶を酢酸エチルから再結晶, mp 146° の (IV) 2.5 g を得. c) (III) 9.7 g を義酸 70 cc に溶解, 29% 過酸化水素 4 cc を加え前項のように処理. mp 146° の (IV) 2.8 g を得. d) (III) を放置しておくと徐々に結晶を析出, 酢酸エチルから再結晶し (IV) を得.

Methyl 2 ϵ -bromo-6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (V) (IV) 1.5 g をエーテル 90 cc

10) R. C. Cookson: J. Chem. Soc. 1954, 282.

11) M. Sumi: Pharm. Bull. (Japan) 4, 168(1956).

12) M. Sumi: Pharm. Bull. (Japan) 4, 152(1956).

に溶解, 臭素 0.9 g, 水酢酸 10 cc の溶液を室温で滴下, 臭素が消費されたら減圧下に濃縮, 水を加え析出する結晶をメタノールから再結晶, mp 138°(decomp) の無色板状晶 1.1 g を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 253 m μ (ϵ 8,900). C₁₆H₂₃O₄Br 計算値 C 53.49, H 6.17, 実験値 C 53.71, H 6.42.

Methyl 6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-isoeusantona-1,4-dienate (VI) (V) 1.5 g を γ -collidine 7.5 cc と窒素気流中 171~175° に 40 分加熱, 冷後エーテルを加え水, 10%硫酸, 水, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水後濃縮. 析出する結晶をエーテル・石油ベンジンから再結晶, mp 113° の無色板状晶 0.5 g を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 245 m μ (ϵ 12,200). C₁₆H₂₃O₄ 計算値 C 69.04, H 7.97, 実験値 C 69.16, H 7.94. 本品に sodium ethoxide を加えると鮮明な桃色を呈す.

Methyl 6 β -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-isoeusantona-1,4-dienate (VI) のケン化 (VI) 0.2 g を 10% KOH 2 cc と加温して溶解, 冷後塩酸で酸性にしエーテル抽出, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水後エーテルを留去, 析出する結晶を希メタノールから再結晶, mp 145° の無色板状晶 0.1 g を得. *rac*-santonin A²⁾ (VII) と混融, 変化なし. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 245 m μ (ϵ 12,100). C₁₅H₁₅O₃ 計算値 C 73.14, H 7.37, 実験値 C 72.96, H 7.35.

Methyl 3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (II) の臭素化 (II) 5 g を CCl₄ 300 cc に溶解, NBS 3.6 g を加え電燈照射下に煮沸, 臭素が消費されたら冷却. 水, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水, 減圧下に濃縮. 析出する結晶を石油エーテルから再結晶. mp 72°, 無色柱状の (VIII) 3 g を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 259 m μ (ϵ 13,000). C₁₆H₂₃O₃Br 計算値 C 55.98, H 6.75, 実験値 C 55.93, H 6.70. (VIII) を採取した母液から別の結晶が析出, 石油ベンジンから再結晶, mp 105°, 無色柱状の (IX) 0.3 g を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 265 m μ (ϵ 12,100). C₁₆H₂₃O₃Br 計算値 C 55.98, H 6.75, 実験値 C 55.92, H 6.79.

Methyl 6 α -bromo-3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (VIII) に対する乾燥酸化銀の作用 a) (VIII) 1.6 g を脱水エーテル 150 cc に溶解, 乾燥酸化銀 7 g を加え室温で 40 時間攪拌, 乾燥酸化銀 7 g を追加し 20 時間攪拌, 濾過, エーテル溶液を水洗, 脱水後濃縮. 析出する結晶をベンゼン・石油ベンジンから再結晶, mp 98°, 無色柱状晶 (X) 0.9 g を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 249 m μ (ϵ 11,700). C₁₆H₂₄O₄ 計算値 C 68.54, H 8.63, 実験値 C 68.71, H 8.54. b) (VIII) 1 g をエーテル 150 cc に溶解, 乾燥酸化銀 1 g を加え煮沸下に 6 時間攪拌, 冷後濾過し前項のように処理, 結晶 0.2 g を得, 標品と混融, 変化なし.

Methyl 6 α -bromo-3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enate (VIII) に対するヨウ化ナトリウムの作用 a) (VIII) 1.7 g をベンゼン 20 cc, メタノール 20 cc に溶解, NaI 3 g を加え室温で 24 時間攪拌後 3 時間煮沸, 減圧下に濃縮, 水を加え析出する油状体をエーテル抽出, Na₂S₂O₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水後濃縮. 析出する結晶を酢酸エチルから再結晶, mp 146°, 無色柱状晶を得. (IV) と混融, 変化なし. b) (VIII) 1.7 g をアセトン 20 cc に溶解, NaI 2.2 g を加え, 室温に 1 夜放置後 1 時間煮沸, 以後前項のように処理し mp 146° の結晶 0.3 g を得. (IV) と混融, 変化なし.

2 ξ -Bromo-6 α -hydroxy-3-oxo-11-*epi*-isoeusanton-4-enic acid lactone (XI) (X) 0.7 g をエーテル 50 cc に溶解, 臭素 0.4 g, 水酢酸 1 cc, エーテル 3 cc の溶液 3 滴を加え, 暫時煮沸, 臭素が消費されたら冷却し残りの溶液を滴下. 反応終了後水, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水, 濃縮, 析出する結晶を希メタノールから再結晶, mp 94°(decomp), 無色板状晶 0.4 g を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 251 m μ (ϵ 10,100). C₁₅H₁₉O₃Br 計算値 C 55.05, H 5.85, 実験値 C 55.04, H 5.80. 既報の (XI) は mp 107°(decomp)²⁾ であるが mp 94°(decomp) のと混融すると mp 94°(decomp) を示す.

***rac*-Santonin A (VII)** (XI) 0.4 g を γ -collidine 4 cc と 170~176° に 30 分加熱, 冷後水, 10%硫酸, 水, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水後濃縮. 析出する結晶をメタノールから再結晶, mp 145° の無色柱状晶 0.1 g を得. 標品²⁾ と混融, 変化なし.

Methyl 3-acetoxyeusanthona-3,5-dienate (XIII) (XII)¹¹⁾ 5 g を無水酢酸 20 cc, 濃硫酸 2 滴に溶解, 50~55° に 3 時間加温後減圧下に濃縮, エーテルを加え, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水, 濃縮し油状体 5.2 g を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 238 m μ (ϵ 18,200).

Methyl 3-acetoxyeusanthona-3,5-dienate (XIII) の過義酸化 前項で得た (XIII) を義酸 35 cc に溶解, 35%過酸化水素 2.1 cc を加え 20~28° で 5 時間反応. エーテルを加え水, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水後濃縮, 析出する結晶 2.5 g を希メタノールから再結晶. mp 127°, 無色板状の (XV) を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 246 m μ (ϵ 12,200). C₁₅H₂₀O₃ 計算値 C 72.55, H 8.12, 実験値 C 72.80, H 7.99. (XV) を採取した母液に水を加え析出する結晶を希エタノールから再結晶, mp 132° の無色板状晶を得. dihydro- α -santonin¹¹⁾ (XIV) と混融, 変化なし.

Methyl 3-acetoxy-11-*epi*-eusanthona-3,5-dienate (XVII) (XVI)¹¹⁾ 4 g を無水酢酸 15 cc, 濃硫酸 2 滴に溶解, 50~55° に 3 時間加温, 以後 (XIII) の様に処理し油状体 4 g を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 238 m μ (ϵ 17,500).

Methyl 3-acetoxy-11-*epi*-eusanthona-3,5-dienate (XVII) の過義酸化 (XVII) 4 g を義酸 30 cc に溶解, 35%過酸化水素 1.6 g を加え 20~30° に 5 時間保ち, 以後 (XIII) の様に処理. 得られる結晶 0.7 g をメタノールから再結晶, mp 140° の無色板状晶を得. dihydrosantonin D¹²⁾ (XIX) と混融, 変化なし. (XIX) を採取した母液から別の結晶 0.1 g が析出, 希メタノールから再結晶, mp 128°, 無色板状の dihydro- β -santonin (XVIII) を得. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 243 m μ (ϵ 12,000). C₁₅H₂₀O₃ 計算値 C 72.55, H 8.12, 実験値 C 72.64, H 8.35.

2ξ-Bromo-6β-hydroxy-3-oxo-eusanton-4-enic acid lactone (XX) (XV) 2.5 g をエーテル 100 cc に溶解, 臭素 1.7 g, エーテル 20 cc の溶液を煮沸下に注入, 臭素が消費されたら冷却. 水, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水後減圧下に濃縮. 析出する結晶をメタノールから再結晶, mp 140~143° (decomp), 無色柱状晶 (XX) 1.8 g を得.

rac-Santonin C¹⁾ (XXIII) (XX) 1.5 g を aldehydecollidine 7 cc に溶解, 175~180° に 20 分加熱. 冷後エーテルを加え水, 10% 硫酸, 水, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水後濃縮. 析出する結晶をメタノールから再結晶. mp 179°, 無色柱状晶 0.2 g を得. (XXIII) の標品と混融, 変化なし.

Dihydro-β-santonin (XVIII) の臭素化と脱臭化水素化 (XVIII) 0.2 g をエーテル 50 cc に溶解, 臭素 1.3 g, エーテル 10 cc の溶液を煮沸下に注入, 臭素が消費されたら冷却, 水, NaHCO₃ 溶液, 水で洗浄, 脱水後濃縮. 析出する結晶に aldehydecollidine 2 cc を加え 175~178° に 20 分加熱, 冷後 (XXIII) のように処理, mp 186° の微黄色柱状晶 25 mg を得. *rac*-β-santonin¹⁾ (XXIV) と混融, 変化なし.

武田薬品工業株式会社研究所

U.D.C. 547.659.6 : 615.733.1

121. 石川 尚: サントニン関連化合物の C₆ 水酸化法 II 11-Norsantonin および その異性体の合成 (駆虫薬の研究 第 26 報*)

**Hisashi Ishikawa: Studies on Anthelmintics. XXVI. C₆-Hydroxylation of
Compounds Related to Santonin. II. Synthesis of 11-Norsantonin
and Its Isomers.**

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Treatment of the enol acetate (II) of ethyl 11-ethoxycarbonyl-3-oxo-11-noreusanton-4-enate (I) with performic acid results, on one hand, in the introduction of a hydroxyl group in *cis*-form and formation of the lactonized 11-ethoxycarbonyl-6β-hydroxy-3-oxo-11-*epi*-11-noreusanton-4-enic acid lactone (III), and on the other, in formylation with the introduction of a hydroxyl group in *trans*-form, without lactonization, and formation of ethyl 11-ethoxycarbonyl-6α-formyloxy-3-oxo-11-noreusanton-4-enate (VIII), in approximately the same amount. Later treatment of (VIII) produces *rac*-11-norsantonin (XVI), with a *trans*-lactone ring, and (III), its isomer (VII) with a *cis*-lactone ring. Optically active compound of 11-norsantonin (XVI) was also synthesized.

(Received January 18, 1956)

さきに三木^{1,2)} は二つの経路によつてシス-ラクトン環をもつ 11-norsantonin 異性体を合成した. 著者は三木とは異なる方法によつて二種類の 11-norsantonin 異性体を合成したが, その一つは既知のラセミ異性体に一致し, 他の一つはトランス-ラクトン環をもつ 11-norsantonin のラセミ体であることが明らかとなり, またその左旋性体も合成することができた.

まず ethyl 11-ethoxycarbonyl-3-oxo-11-noreusanton-4-enate¹⁾ (I) を硫酸の存在下に無水酢酸と加温して得られる ethyl 3-acetoxy-11-ethoxycarbonyl-11-noreusanton-3,5-dienate (II) に過義酸を作用させると mp 142° の化合物が得られた. 本品はその元素分析値と 246 mμ の紫外部吸収極大, 5.65, 5.82, 6.05, 6.28 μ の赤外部にそれぞれ γ-ラクトン, 酸エステル, α,β-不飽和ケトン, 二重結合等の吸収を示すことなどから所期の monoenone lactone ester であることが判つた. 他方この結晶を採取した母液から mp 87° の結晶が mp 142° のものとはほぼ同収量で得られた. 本品は 244 mμ に吸収極大を示し, 赤外部の 5.75, 5.88 μ に酸エステル, 6.02 μ に α,β-不飽和ケトン, 6.25 μ に二重結合の吸収が認められるほか 2 個のエトキシル基を持ち, さらにホルミルオキシル基の存在することが判つた. これを希酢酸と加熱すると mp 69° の結晶となるが, この化合物は赤外部の 3.00 μ に顕著な水酸基の吸収を示すこと, ならびに元素分析値とからホルミルオキシル基が開裂して

* 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) 三木: 本誌 75, 399 (1955).

2) 三木: 本誌 75, 410 (1955).