67.27; H, 7.84. Found: C, 67.47; H, 7.70. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1724.

Triketone (XXIII) の Zn-Cu による還元 XXIII 1 g. を AcOH 50 cc. に溶解, Zn 末 4 g. よりつくった Zn-Cu couple を加え還流下 9 hr. 攪拌, 濾過, 減圧濃縮しベンゼン抽出, 5% NaHCO_3 水で洗浄, ベンゼンを留去, 残分を Al_2O_3 クロマトに付し Et_2O で溶出する結晶を AcOEt -iso- Pr_2O より再結晶, m.p. 200~202°, 無色針状晶の dihydrotriketone (XXIV) 0.15 g. を得. $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_8$ Anal. Calcd.: C, 69.04; H, 7.97. Found: C, 69.12; H, 7.77. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 212 (6760), 290 (130).

終りに本研究の御批判と御校閲を賜った京大教授 上尾庄次郎博士, ならびに IR スペクトルの一部測定と御批判を戴いた東京教育大学教授 中西香爾博士に深謝の意を表します. また 元素分析, UV および IR スペクトル測定の当研究所 小泉淳二博士, 松尾修造, 木下盛雄の諸氏に謝意を表します.

日本新薬株式会社研究所

UDC 615.733.1-011

108. 里田 勲, 吉井英一^{*1}: Photosantoninic Acid の構造研究 (第3報^{*2})

Isao Satoda and Eiichi Yoshii: The Structure of Photosantoninic Acid. III.

(Research Laboratory, Nippon Shinyaku Co., Ltd.^{*3})

Photo-reaction of santonin to photosantoninic acid proceeds through the intermediate formation of lumisantonin (I), and the change of I to photosantoninic acid is considered to be a base-catalyzed dimerization process because the latter has the twofold composition ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_8$) to that of lumisantoninic acid (II), $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Based on the conclusion from the preceding paper, a mechanism of dimerization of I shown in Chart I was proposed and the resulting structural formula (III) (conformational formula (IV)) was assigned to photosantoninic acid. This mechanism requires 6β (H) configuration of I, and 6-epimer of I should not give a dimerization product. Therefore, three isomers of I, i.e., lumi-11 α (H)-santonin (VI), lumi-6-*epi*-santonin (VII), and lumi-6-*epi*-11 α (H)-santonin (VIII), were prepared and their dimerization was attempted. In accord with the above assumption, VI formed a dimer of m.p. 233° named metaphotosantoninic acid, while the others remained unchanged. The reaction sequence shown in Chart 2, carried out to prove the relative positions of the two ketone groups, also supported the formula (III).

(Received January 7, 1963)

本研究の第1報で述べたように, photosantoninic acid はサントニンの水酸化カリウム水溶液の紫外線照射によって初めてえられたものであるが,¹⁾ サントニンの一照射生成物である lumisantonin (I) に水酸化アルカリを作用させることによって生成することが知られている.^{2,3)} したがってサントニンの photosantoninic acid への光化学変化は lumisantonin が中間体であり, 実はそれが水酸化アルカリの作用によって photosantoninic acid に変化するのであるとも考えられる. この考えは photosantoninic acid の集成 $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_8$ が lumisantoninic acid (II),³⁾ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ の dimer に相当する事実によって支持される. そこで著者等は前報において提出した部分構造を満足させる lumisantonin のアルカリによる2量化方式を検討し, その結果生れた式 (III) を photosantoninic acid の構造式としてここに提出するものである.

まず前報^{*2} の部分構造から推定して lumisantonin の2量化方式を規制する条件を考えると,

(1) photosantoninic acid は lumisantonin の2倍の6個の $\text{C}-\text{CH}_3$ を有するので 3-methyl-2-cyclohexen-

^{*1} Present address: Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama.

^{*2} 第2報: 本誌, 83, 566 (1963).

^{*3} Minami-ku, Kyoto.

1) L. Francesconi, G. Maggi: Gazz. chim. ital., 33, 65 (1903).

2) D. Arigoni, H. Bosshard, H. Bruderer, G. Büchi, O. Jeger, L. J. Krebaum: Helv. Chim. Acta, 40, 1732 (1957).

3) W. Cocker, K. Crowley, J. T. Edward, T. B. H. McMurry, E. R. Stuart: J. Chem. Soc., 1957, 3416.

1-one の塩基性触媒による 2 量化のように⁴⁾ lumisantonin の C-CH₃ が関与しているとは考えられない。

(2) photosantoninic acid の水酸基は 1 個しかないのので 2 分子の lumisantoninic acid (II) の水酸基のうち 1 個はエーテル結合形成につかわれていると考えられる。

(3) photosantoninic acid 分子中には少なくとも 1 個の dihydrolumisantonin 構造を含むと推定される。

これらの要件を満し、さらに 2 量化が強塩基の存在下で起ることを考慮して Chart 1 に示すように 1 つの lumisantoninic acid (II) 分子の水酸基が他の分子の共役 2 重結合へ β 付加し、ついで活性メチレンがケトン基に共役する 2 重結合の β 位に Michael 縮合をおこして photosantoninic acid が生成するものと考えれば、それは式 (III) となるがこの式は前報までにえられた知見をよく満足することがわかる。そして lumisantonin の立体構造は Barton 等の研究⁵⁾ により I 式のごとく決定されているので III の立体配座は IV 式で表わされねばならない。

Chart 1.

もしこの機構が正しいとすれば I の C₁-C₅ 結合と C₆-O 結合が *cis*, いいかえれば C₆- β (H) 配位が縮合の必須条件であり, C₅- α (H) の *cis*-lactone である lumi-6-*epi*-santonin (VII) では水酸基が共役 2 重結合へ β 付加して生ずる中間体の立体配座は V 式となり, 活性メチレンが共役 2 重結合の β 炭素に接近しえないため Michael 縮合が起こりえず, 2 量化の完了しないことが予想される。これを確かめるため著者等は新たに 6 β (H) 配位の lumi-11 α (H)-santonin (VI), 6 α (H) の *cis*-lactone である lumi-6-*epi*-santonin (VII), および lumi-6-*epi*-11 α (H)-santonin (VIII) の 3 種の異性体をそれぞれ対応するサントニン異性体の紫外線照射によって合成することを試みた。

4) W.A. Ayer, W.I. Taylor: J. Chem. Soc., 1955, 2227; G. Büch, J.H. Hansen, D. Knuston, E. Koller: J. Am. Chem. Soc., 80, 5517 (1958).

5) D.H.R. Barton, P.T. Gilham: J. chem. soc. 1960, 4596.

(-)-6-*epi*-santonin (santonin C) はすでに石川⁶⁾ によりサントニン を 5% の塩酸ガスを吸収させたジメチルホルムアミド中で加熱することにより, desmotrop 化をとまわずに C₆ 反転のみを起こさせてえられており, この反応は (±)-11 α -(H)-santonin についても試みられている. 著者等は (-)-11 α -(H)-santonin を同様に処理して (-)-6-*epi*-11 α -(H)-santonin (santonin D), m.p. 189~190°, ⁴⁴ を 46% の収率でうることができた.

サントニンより lumisantonin をうるにはジオキサン,²⁾ エタノール⁷⁾ 等の溶媒を用いて紫外線照射するか, あるいはサントニンを pH 8 の水酸化カリウム水溶液としたものを照射して lumisantoninic acid を得, これをラクトン化する方法³⁾ が報告されている. これらのうち Arigoni 等のジオキサンを用いる方法が副反応も少なく得量が一番よい. また 11 α -(H)-santonin では potassium 11 α -(H)-santoninate の水溶液 (pH 8) を照射する方法のみが知られている.³⁾ 著者等は 11 α -(H)-santonin, 6-*epi*-santonin, 6-*epi*-11 α -(H)-santonin をそれぞれ 1% ジオキサン溶液として高圧水銀燈を用いて紫外線照射することによって 43~47% の収率で対応する lumisantonin 異性体, VI : m.p. 120~121°, $[\alpha]_D^{23}$ -102° (c=1.60, CHCl₃); VII : m.p. 140~141°, $[\alpha]_D^{23}$ -191° (c=1.52, CHCl₃); VIII : m.p. 179~180°, $[\alpha]_D^{23}$ -160° (c=1.70, CHCl₃), をうることができた.

ここにおいて VI, VII, VIII の 3 種につき Arigoni 等,²⁾ Cocker 等³⁾ が lumisantonin について行なったと同一の条件下におけるアルカリに対する挙動を調べた. その結果, 6 α -(H) 配位の *cis*-lactone 環を有する VII, VIII では原料を回収したが, *trans*-lactone の lumi-11 α -(H)-santonin (VI) よりは m.p. 233°(decomp.), $[\alpha]_D^{23}$ -38.2° (c=1.84, CHCl₃), のカルボン酸がえられた. 本品は非水滴定の結果 2 塩基性酸であることを示し, 元素分析値より分子式は C₃₀H₄₀O₈ であることがわかった. したがって lumisantonin と同様に VI においても 2 量化的起こったことは明らかで, UV スペクトル, $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 216 (9020), 289 (105), は photosantoninic acid の $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 216 (9120), 290 (110) とほとんど一致し, IR スペクトル (Nujol) では 1712 (C=O), 1700 cm⁻¹ (COOH) の吸収がみとめられることから, このジカルボン酸は photosantoninic acid とはカルボキシル基に対し α 位のメチル基の配位を異にする異性体と推定される. 著者等はこれを metaphotosantoninic acid と命名する. metaphotosantoninic acid が photosantoninic acid ともっとも異なる点は後者が 1 分子の結晶水を強固に結合しているのに対し, 前者は含水溶媒から結晶化させても結晶水を取らないことである. 以上の結果は Chart 1 に示した photosantoninic acid の生成機構とその構造式 (III) を支持するものであるが, 著者等は III 式において示される 2 個のケトン基の相互位置を確かめるためさらにつぎの実験を行なった.

前報⁸² において述べた methyl pyrophotosantoninate の二酸化セレン酸化生成体である α -diketone を酸化開裂してえた trimethyl ester, C₃₃H₄₄O₁₀, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 211 (5500), 292 (70), は IX 式で表わされる. この物質のケトン基を還元して対応するアルコール (X) にするため, テトラヒドロフラン中 LiBH₄ で処理したと

Chart 2.

ころ好収率で X, C₃₃H₄₆O₁₀, をうることができた. X はその構造から期待されるように UV スペクトルではシクロプロパンと共役のエステル基にもとづく $\epsilon_{210\text{m}\mu}$ 1000 の端吸収を示すほか極大吸収がみられない. ついで X をベンゼン中水素化ナトリウムで処理したところ⁸⁾ 元素分析値が C₃₂H₄₂O₉ に合致する物質をうることができた.

⁴⁴ 右旋体は角により合成され, m.p. 182° と報告されている. Pharm. Bull. (Japan), 4, 162 (1956).

6) 石川: 本誌, 76, 504 (1956).

7) D. H. R. Barton, P. de Mayo, M. Shafiq: J. Chem. Soc., 1958, 3314.

8) C. Djerassi, D. Marshall, T. Nakano: J. Am. Chem. Soc., 80, 4853 (1958).

この組成は X より 1 分子のメタノールの脱離したものに相当し, IR スペクトルでは ν_{OH} がなく, $\nu_{C=O}$ ($CHCl_3$): 1776 (γ -lactone), 1736 cm^{-1} ($COOCH_3$) のうち前者の強度の増加がみとめられた. そこで本物質の IR スペクトルの γ -lactone band につき Ramsay 法⁹⁾ にしたがってその面積強度を測定したところ 13.34 unit であり, 同一条件下で測定した methyl pyrophotosantoninate の 6.78 unit (1779 cm^{-1}), IX の 6.86 unit (1773 cm^{-1}) と比較して明らかに γ -lactone band の強度が倍加しているので本品は di- γ -lactone 体 (XI) でなければならないことが明らかで, photosantoninic acid の構造式 (III) の正当性に一つの根拠を与えるものである.

なお, 1~3 報の大要を速報¹⁰⁾ したのち Prof. O. Jeger より同教授門下生の photosantoninic acid の構造研究に関する学位論文別冊が寄せられたが,¹¹⁾ それには著者等と全く同一の構造式が提出されていた. また photosantoninic acid 誘導体の薬理作用はすでに共同研究者により発表されており¹²⁾ 数種のものに顕著な抗炎症作用がみとめられた.

実験の部

(-)-6-*epi*-11 α (H)-Santonin (-)-11 α (H)-santonin 1 g. を HCl 5% を吸収させた Me_2NCHO 10 cc., に溶解, N_2 気流中 5 hr. 沸騰水浴中加熱攪拌したのちベンゼンでうすめ, 水, 2% NaOH, 水で順次洗浄, Na_2SO_4 で乾燥. ベンゼンを留去してうる結晶残分 (m.p. 165~175°) を $AcOEt$ -iso- Pr_2O より再結晶して m.p. 189~190°, 無色針状晶の (-)-6-*epi*-11 α (H)-santonin 0.46 g. を得. $C_{15}H_{18}O_3$ Anal. Calcd.: C, 73.14; H, 7.37. Found: C, 73.19; H, 7.18. UV λ_{max}^{EtOH} 246 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.16). IR (Nujol) cm^{-1} : 1761 (γ -lactone), 1658 (cross-conjugated ketone), 1629 (conj. C=O), 1161 (CSP^2-O), 951 (CSP^3-O).

Santonin 異性体の紫外線照射 santonin 異性体 1 g. を dioxane 100 cc. に溶解, 石英フラスコに入れ攪拌しながら下部に 400 W 高圧水銀灯を置き紫外線照射する. この間送風して反応温度が 40° をこえないようにする. 1 hr. 後 dioxane を留去, 黄色粘稠な残分を Al_2O_3 クロマトに付す. ベンゼンで溶出, 結晶フラクションを集め $AcOEt$ -iso- Pr_2O より再結晶し下記の lumisantonin 異性体を得.

lumi-11 α (H)-santonin (VI): 無色針状晶. 収率 47%. $C_{15}H_{18}O_3$ Anal. Calcd.: C, 73.14; H, 7.37. Found: C, 73.04; H, 7.31. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 237.5 (3.67), 344 (2.39). IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1779 (γ -lactone), 1692 (C=O), 1167 (CSP^2-O), 966 (CSP^3-O).

lumi-6-*epi*-santonin (VII): 無色針状晶. 収率 44%. $C_{15}H_{18}O_3$ Anal. Calcd.: C, 73.14; H, 7.37. Found: C, 73.15; H, 7.46. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 240 (3.65), 332 (2.21). IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1764 (γ -lactone), 1692 (C=O), 1172 (CSP^2-O), 963 (CSP^3-O). oxime: m.p. 212°(decomp.), 無色針状晶. $C_{15}H_{19}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 68.94; H, 7.33. Found: C, 68.47; H, 7.31.

lumi-6-*epi*-11 α (H)-santonin (VIII): 無色針状晶. 収率 43%. $C_{15}H_{18}O_3$ Anal. Calcd.: C, 73.14; H, 7.37. Found: C, 72.94; H, 7.30. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 240.5 (3.64), 333 (2.20). IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1770 (γ -lactone), 1700 (C=O), 1166 (CSP^2-O), 962 (CSP^3-O). 以上の VI, VII, VIII は EtOH 中 Pd-C で接触還元すれば容易に 1 mole を H_2 吸収して下記の dihydro 体を生成する.

dihydrolumi-11 α (H)-santonin: 無色針状晶 (aq. EtOH), m.p. 170°. $C_{15}H_{20}O_3$ Anal. Calcd.: C, 72.55; H, 8.12. Found: C, 72.31; H, 7.89. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 214 (3.66), 285 (1.75). IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1776 (γ -lactone), 1709 (bicyclo[3, 1, 0]hexan-2-one), 1168 (CSP^2-O), 1002 (CSP^3-O).

dihydrolumi-6-*epi*-santonin: m.p. 176~177°, $[\alpha]_D^{25} -130^\circ$ ($c=1.31$, $CHCl_3$). $C_{15}H_{20}O_3$ Anal. Calcd.: C, 72.55; H, 8.12. Found: C, 72.23; H, 8.24. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 213 (3.68), 283 (1.68). IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1764 (γ -lactone), 1718 (bicyclo[3, 1, 0]hexan-2-one), 1174 (CSP^2-O), 962 (CSP^3-O).

dihydrolumi-6-*epi*-11 α (H)-santonin: m.p. 192~193°, $[\alpha]_D^{25} -100^\circ$ ($c=1.40$, $CHCl_3$). $C_{15}H_{20}O_3$ Anal. Calcd.: C, 72.55; H, 8.12. Found: C, 72.76; H, 8.17. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 214 (3.64), 283 (1.70). IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1767 (γ -lactone), 1712 (bicyclo[3, 1, 0]hexan-2-one), 1167 (CSP^2-O), 960 (CSP^3-O).

Metaphotosantoninic acid lumi-11 α (H)-santonin (VI) 0.4 g. を充分粉末とし 10% NaOH 6 cc. に浮遊させ 70° の温浴中振とうすれば約 5 min. で全く溶消する. その後同温度で 30 min. 放置したのち冷却, AcOH 酸性として析出する白色沈殿を濾取, aq. EtOH より再結晶して m.p. 233°(decomp.) の無色針状晶 0.34 g. を得. $C_{30}H_{40}O_8$ Anal. Calcd.: C, 68.16; H, 7.63; mol. wt., 528. Found: C, 68.24; H, 7.76; mol. wt., 526

9) D. A. Ramsay: *Ibid.*, **74**, 72 (1952).

10) I. Satoda, E. Yoshii: *Tetrahedron Letters*, **8**, 331 (1962).

11) E. Schott: "Die Konstitution der Photosantoninsäure," von der E. T. H. in Zürich (Promotion-sarbeit, 1961).

12) H. Yamazaki, K. Kondo, T. Uda, T. Yamamoto, K. Endo: *Acta Medicinæ Okayama*, **15**, 347 (1961).

(titration).

dimethyl ester: CH_2N_2 を用い常法によって得. ベンゼン-iso- Pr_2O より再結晶. 無色針状晶, m.p. 160~161°. $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_8$ Anal. Calcd.: C, 69.04; H, 7.97. Found: C, 68.76; H, 8.14. IR (Nujol) cm^{-1} : 3534 (OH), 1724 (sh.), 1709 (COOCH_3 , bicyclo[3, 1, 0]hexan-2-one).

Trimethyl ester (IX) の LiBH_4 による還元 LiBH_4 0.2 g. を含む tetrahydrofuran 10 cc. に攪拌しながら IX 0.5 g. を tetrahydrofuran 15 cc. にとかしたものを 3~5° で 30 min. を要して滴下. その後徐々に温度を上げ 15~20° に 2 hr. 保つ. 冷却, 10% AcOH で弱酸性とし減圧濃縮, 水を加えて析出する油を氷冷下放置すると固化す. 溜取乾燥後純 AcOEt より再結晶し m.p. 205° の X 0.35 g. を得. $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_{10}$ Anal. Calcd.: C, 65.76; H, 7.69. Found: C, 65.83; H, 7.81. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3510 (OH), 1776 (γ -lactone), 1727 (COOCH_3). IR (Nujol) cm^{-1} : 3460 (OH), 1739 (分子間水素結合の γ -lactone), 1718 (COOCH_3). 本品は EtOH より再結晶すれば 1 分子の EtOH を付加する. m.p. 197~198°(decomp.), $[\alpha]_D^{25} -36^\circ$ ($c=1.45$, CHCl_3). $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_{10} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ Anal. Calcd.: C, 64.79; H, 8.08. Found: C, 64.89; H, 8.02. IR (Nujol) cm^{-1} : 1773 (γ -lactone), 1727 (COOCH_3).

X のラクトン化による di- γ -lactone (XI) の生成 X 0.15 g. を無水ベンゼン 15 cc. にとかし NaH 0.25 g. を加え 3 hr. 煮沸還流する. 冷却下 MeOH で NaH を分解しベンゼン液を 5% NaHCO_3 , 水で洗い乾燥後ベンゼンを留去. 無色粘稠な油を少量の Et_2O にとかし氷室中放置すると結晶状に固化す. AcOEt -iso- Pr_2O より再結晶し無色針状晶, m.p. 210~211° の di- γ -lactone (XI) 0.07 g. を得. $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_9$ Anal. Calcd.: C, 67.35; H, 7.42. Found: C, 67.17; H, 7.43. IR (Nujol) cm^{-1} : 1776 (γ -lactone), 1736, 1724 (sh.) (COOCH_3).

終わりに本研究の御批判と御校閲を賜った京大教授 上尾庄次郎博士, ならびに IR スペクトルの一部測定と御批判をいただいた東京教育大教授 中西香爾博士に深謝の意を表します. また元素分析, UV ならびに IR スペクトルを測定していただいた当研究所 小泉淳二博士, 松尾修造, 木下盛雄の諸氏に謝意を表します.

日本新薬株式会社研究所

UDC 547.94:615.713.3

109. 田口平八郎, 今関和泉: 延胡索成分の研究 (第2報*) エゾエンゴサクの
アルカロイド その 1 第3級塩基について

Heihachiro Taguchi and Izumi Imaseki: Studies on the Components
of *Corydalis* spp. II. Alkaloids of *Corydalis ambigua* CHAM.
et SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM. (1).

On Tertiary Alkaloids.

(Tsumura Laboratory*2)

Examinations were made on tertiary bases contained in the tuber of *Corydalis ambigua* CHAM. et SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM. (Japanese name "Ezo-engosaku"), growing wild in the Hokkaido and northeastern parts of Japan, and one kind of phenolic base and four kinds of nonphenolic bases were isolated. The phenolic base was assumed to be *d*-corybulbine. Two of the four nonphenolic bases were identified as *d*-corydaline and protopine. One of the remaining two was found to be a tetrahydroberberine-type base of m.p. 144~146° and the other was a base of m.p. 194~195°. There is a fairly great difference in the bases contained in this plant and *Corydalis ambigua* CHAM. et SCHLECHT growing in China.

(Received January 8, 1963)

延胡索は鎮痛, 鎮痙, 通経などの目的で古くから用いられており, 日本産延胡索として, シロボウエンゴサク *Corydalis decumbens* PERS. およびヤブエンゴサク (ヤマエンゴサク) *Corydalis remota* FISCH. var. *genuina*

*1 第1報: 本誌, 82, 1214 (1962).

*2 8-Chome, Kamimeguro, Meguro-ku, Tokyo.