〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
83 (9) 825~832

UDC 547.659.6 : 615.733

155. 吉井英一：Photosantoninic Acid の構造研究 (第4報^{*1})

Eiichi Yoshii : The Structure of Photosantoninic Acid. IV.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama^{*2})

To confirm the carbon skeleton of photosantoninic acid, to which the structure (I) was suggested in the previous paper, selenium dehydrogenation was carried out on a reduction product of the ketones of I, but this reaction failed to give any aromatic compounds, probably owing to an undesirable pyrolytic cleavage of the cyclopropanes for aromatization. Therefore, dihydrolumisantonin (II), having a moiety of the structure (I), was chosen as a model compound and methods for the conversion of its bicyclo[3.1.0]hexan-2-one ring into a cyclohexanone were studied. It was found that prolonged boiling of the 1.5*N* aqueous potassium hydroxide solution of II produced a hydration product (IXa). The structure and the stereochemistry of IXa were discussed.

(Received May 4, 1963)

本研究第3報^{*1}において、里田および著者は、サントニンの水酸化アルカリ水溶液を紫外線照射することによって得られる photosantoninic acid の構造式として、I 式を提出した。

この式 I は、1,2'-bidecalin を基本骨核とするものであるので、脱水素によって 1,2'-binaphthalene 誘導体に至びき、この構造式に対する有力な一つの根拠を得ようとし、ケトン基を還元したものについてゼレン脱水素を試みたが芳香族化合物をうることができなかった。この不成功の原因は、cyclopropane 環が芳香化に好ましくない方向に開裂するためであると考えられるので、脱水素する前に適当な方法で bicyclo[3.1.0]hexan-2-one 環を開裂して cyclohexanone 環にしようと考えた。そこで予備実験として dihydrolumisantonin (II) をモデル化合物にえらび、その cyclopropane 環の開裂反応を研究した。

Arigoni 等¹⁾は II を 0.4*N* 硫酸と加温することにより spiro 型化合物である isodihydrolumisantonin (III) を得、Barton 等²⁾は 45% 酢酸と煮沸することにより、III と IV を得ている。これらの化合物は II の基本骨核を知るための脱水素原料として不適当である。また II の cyclopropane 環の還元的開裂には、diketo acid (V) を酢酸中で銅メッキした亜鉛末により還元して VI をうる方法が Barton 等により報告されている。³⁾ 里田および著者は、本研究の第2報において、⁴⁾ この Barton 等の方法を dimethyl dehydropotosantoninate (VII) に応用して、VIII の物質を得たことをのべたが、この方法を用いて VIII に残存する bicyclo[3.1.0]hexan-2-one

^{*1} 第3報：本誌，83，574 (1963)。

^{*2} Okuda, Toyama.

1) D. Arigoni, H. Bosshard, H. Bruderer, G. Büchi, O. Jeger, L. J. Krebaum: *Helv. Chim. Acta*, **40**, 1732 (1959).

2) D. H. R. Barton, P. de Mayo, M. Shafiq: *J. Chem. Soc.*, **1958**, 140.

3) D. H. R. Barton, P. T. Gilham: *Ibid.*, **1960**, 4596.

4) 里田，吉井：本誌，83，566 (1963)。

環も cyclohexanone 環に導びくためには、そのエーテル結合を一たん加水切断する必要がある。しかしエーテル結合の切断に必要な強酸性条件下では、bicyclo[3.1.0]hexan-2-one 環は安定でありえず、II から III への変化のように、cyclopentanone となるため、⁴⁾ 脱水素の原料として適当な物質をうることができない。

しかるに著者は V の原料である dihydrolumisantoninic acid⁵⁾ をうるため、II の水酸化カリウムによる加水分解を行なった際、たまたま反応時間を延長すると m.p. 214°, 分子式が $C_{15}H_{22}O_4$ の中性物質の副生することを知った。その後条件を検討し、1.5N 水酸化カリウム水溶液と 5 時間煮沸することにより、この物質の収率が 65% に達すること、およびそれが cyclopropane 環の開いた IXa 式の構造を有することを明らかにすることができたのである。

すなわち、IXa はその IR スペクトル ($CHCl_3$) より水酸基 (3484 cm^{-1}), γ -lactone (1773 cm^{-1}), および 6 員環ケトン (1709 cm^{-1}) を有することが推定される。また UV スペクトルにおいては $285\text{ m}\mu$ ($\epsilon\ 20$)^{*3} にケトン基の R-band による極大吸収があるのみで、末端吸収も認められないことから、2 重結合は存在しないといえる。またアセチル化、クロム酸酸化のいずれにも抵抗することから水酸基は 3 級である。NMR スペクトル ($CDCl_3$) の 5.47τ (1H) のシグナルは lactone を形成する 2 級水酸基の根元陽子に帰属され、doublet ($J=4.2\text{ c.p.s.}$) であるので、隣接炭素の有する水素は 1 個だけである。IXa にピリジン中で塩化チオニルを作用させると, anhydro

*3 以下、特にことわらない限り UV スペクトルはエタノール溶媒で測定したものである。

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

体(X), UV $\lambda_{\max}$: 289 m μ (ϵ 50), $\epsilon_{210\text{ m}\mu}$ 2000, がえられる. その NMR スペクトル (CDCl_3) では 4.98 τ (1H, broad peak) に 2 重結合の anisotropy のため paramagnetic shift した >CH-OCO- のシグナルが見られるほか, 4.19 τ (1H, broad peak) に vinyl proton のシグナルが見られることから, X は 3 置換 2 重結合を有することが明らかである.

anhydro 体(X) をパラジウム炭素触媒を用いて接触還元すると, すみやかに 1 モルの水素を吸収し, ラクトン環が消失してカルボン酸 (XI), IR $\nu_{\text{C=O}}$ (CHCl_3): 1700 cm^{-1} , となったが, これは結晶化しないので, メチルエステル (XII) のセミカルバゾンに導いて確認した. この hydrogenolysis の事実は X の γ -lactone を形成する 2 級水酸基が, 2 重結合に対して allyl 位置にあることを示すものである.

つぎに, X に過安息香酸を作用させて得られる epoxide (XIII) に臭化水素酸を作用させたところ, 臭素を含まず, 組成が XIII と同一の物質をうることができた. 本品は UV スペクトルの $\lambda_{\max}$ 220 m μ (ϵ 8020) の吸収から, 共役ケトンであることが明らかである. IR スペクトル (KBr) では 1775 (γ -lactone), 1665 cm^{-1} (conjugated ketone) の吸収のほか, 3485 cm^{-1} に水酸基の ν_{OH} がえられる. また NMR スペクトル (dioxane) では, 3.03, 3.97 τ にいずれも doublet (1H, $J=10.5$ c.p.s.) の AB 系をなす vinyl proton のシグナルが見られることから, α および β 位にそれぞれ 1 個の水素を有し, γ 位に水素がない α, β -unsaturated ketone でなければならない. 生成機構を考えあわせて, この化合物は γ -hydroxy- α, β -unsaturated ketone (XIV) であると推定される. XIV の UV スペクトルの極大吸収位置 (220 m μ) が, 計算値 (227 m μ) より hypsochromic shift しているのは, α, β -unsaturated γ -hydroxyketone の特性であり,⁶⁾ 6 β , 10-dihydroxy-5, 5, 9 β -trimethyl- Δ^3 -octal-2-one (XV) の $\lambda_{\max}$ 220 m μ (ϵ 8950)⁶⁾ とよく一致している.

XIV をパラジウム炭素触媒を用いて接触還元すれば, 1 モルの水素を吸収して,

IXa とは明らかに異なる m.p. 228~229° の飽和ケトン (IXb), UV $\lambda_{\max}$ 285 m μ (ϵ 25) $\epsilon_{210\text{ m}\mu}$ 370, が得られる. これをピリジン中で塩化チオニルにより脱水すると,

IXa に対して同一の反応を施して得られる anhydro 体(X) を生成する. よって IXa

と IXb とは水酸基の配位のみを異にする epimer の関係にあることがわかる.

つぎに, IXa のケトン基のもう一方の置換基を明らかにするためつぎの実験を行なった. クロロホルム中, 少量の硫酸と酢酸の存在下で, IXa に過安息香酸を作用させて Baeyer-Villiger 反応を行なわせ,⁷⁾ γ, ϵ -dilactone (XVI), IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1735 cm^{-1} , を得た. これを水酸化カリウムで加水分解したのち, 塩酸酸性にすると, XVI とは異なるが同一の分子式を有する中性物質が得られた. IR スペクトル (CHCl_3): 3545 (OH), 1775 cm^{-1} (γ -lactone) の γ -lactone band の面積強度が dilactone に相当することから, 本品は hydroxy-di- γ -lactone (XVII) でなければならない. XVII をピリジン中無水クロム酸によって酸化すると, keto-di- γ -lactone (XVIII) がえられる. これは Zimmermann およびヨードホルム反応が陽性であり, また NMR スペクトル (CDCl_3) では

6) T.G. Halsall, W.J. Rodewald, D. Willis: J. Chem. Soc., 1959, 2798.

7) E.S. Rothman, M.E. Wall, C.R. Eddy: J. Am. Chem. Soc., 76, 527 (1954).

7.78 τ (3H, singlet) に COCH_3 の吸収が見られることから、メチルケトン体であることが証明された。よって IXa のケトン基の隣には 2 級メチル基のあることがわかる。さらにこのことを確かめるため脱水素反応を試みた。

すなわち、まず IXa を氷酢酸中少量の過塩素酸の存在下において、Adams の白金触媒で接触還元し、IR および UV スペクトルにケトン基の吸収のない還元体を結晶として得、これを $280\sim 300^\circ$ でゼレン脱水素したところ、b.p.₁₂ $139\sim 140^\circ$ の芳香族炭化水素が好収率で得られた。その UV スペクトルにおける $\lambda_{\text{max}}^{\text{hexane}}$ 228.5, 282, 323 m μ (ϵ 80500, 5520, 540) は alkylnaphthalene の吸収に合致し、⁸⁾ NMR スペクトル (CHCl_3) では >CH_3 [7.62 τ (singlet)], $\text{>CH}_2\text{-CH}_3$ [7.25 τ (quartet), 8.64 τ (triplet), $J=7.5$ c.p.s.] のシグナルが見られることから、この脱水素成績体は ethylmethylnaphthalene であることが明らかで、元素分析値もこれに符合する。そして IR スペクトルの面外振動 ($870, 818, 787, 755\text{ cm}^{-1}$) が、dimethylnaphthalene 類のうち 1,6-dimethyl 体が一番似ているので、⁹⁾ 1-ethyl-6-methylnaphthalene または 2-ethyl-5-methylnaphthalene であると推定されるが、両者のうち dihydrolumisantonin (II) の基本骨格を有している後者の可能性が高い、と考えられた。2-ethyl-5-methylnaphthalene はすでに Harvey 等により合成され、b.p.₁₂ 140° と報告されているが、¹⁰⁾ 著者は

Chart 1.

同定用の標品を得るため別途改良法として、1,6-dimethylnaphthalene の合成法¹¹⁾ になって、Chart 1 に示す方法でその合成を行なった。

すなわち、*p*-ethylacetophenone の Stobbe 縮合反応成績体を粗製のまま臭化水素酸と加熱することにより、脱炭酸とラクトン化をおこさせて 4-(*p*-ethylphenyl)- γ -valerolactone とし、これを赤リンとヨウ素を用いて還元して 4-(*p*-ethylphenyl)valeric acid を得た。ついで Colenge 等の方法¹²⁾ により 80% 硫酸と加熱することにより、閉環して得られた 4-methyl-7-ethyl-1-tetralone を Huang-Minlon 還元に付して 1-methyl-6-ethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene とし、最後に 10% バラジウム炭素で脱水素を行ない、目的とする 2-ethyl-5-methylnaphthalene (b.p.₁₂ 140°) を得ることができた。これを上述の IXa の脱水素成績体と比較したところ、IR スペクトルは完全に一致し、trinitrobenzene complex (m.p. 98°) の混融も融点降下をみとめなかった。

ここで注意しなければならないのは、IXa の脱水素に際して、その酸素官能基が多いためアルキル基の転移

8) R.A. Friedel, M. Orchin: "Ultraviolet Spectra of Aromatic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York (1951).

9) American Petroleum Institute, Research Project, 44 (1952), Infrared Spectral Data.

10) J. Harvey, I.M. Heilbron, D.M. Wilkinson: J. Chem. Soc., 1930, 423.

11) W.S. Johnson, A.R. Jones: J. Am. Chem. Soc., 69, 792 (1947); D.D. Phillips: *Ibid.*, 77, 3658 (1955).

12) J. Colenge, E. Grimand: Bull. soc. chim. France, 1951, 857.

するおそれのあることである。¹³⁾ そこで IXa をチオケタール化したのち、ラネー・ニッケルによる脱硫反応を行なって deoxo 体 (XIX) とし、この物質の3級アルコールを塩化チオニルで脱水して deoxoanhydro 体 (XX) とし、これをパラジウム炭素と水素で hydrogenolysis してカルボン酸とし、できるだけ酸素原子を少なくしてから改めてゼレン脱水素したところ、この場合も 2-ethyl-5-methylnaphthalene が得られた。よって

IXa の基本骨格は 2-ethyl-5-methyldecalin であることが確実となった。

したがって、上述の脱水素反応の結果から得られた基本骨格に関する知見に加うるに、ケトン基が2級メチル基の隣りにあるという実験結果および3級アルコールはケトン基の γ 位にあるという事実から、dihydrolumisanantonin と水酸化カリウムとの反応成績体 (IXa) は XXIII の部分構造式を有することが明らかである。

XXIII

つぎに γ -lactone 環の結合位置であるが、IXa または IXb に塩化チオニルを作用させて脱水させた時に生成する2重結合が3置換でケトン基の β, γ 位にあり、これを接触還元すると hydrogenolysis をうけて、lactone 環を形成する水酸基が水素と置換することから、5位の3級水酸基に隣接して6位になければならないことがわかる。したがって deoxo 体 (XIX) を LiAlH_4 で還元して得られる triol (XXII) は α -glycol 基を有するはずであるが、事実 XXII はアメ状で結晶化させることができなかったけれども、それをアルミナクロマトにより精製したものは予期のように1モルの過ヨウ素酸を消費することを知った。

以上の事実に加えて、IXa の NMR スペクトルにおいて、8.71 (doublet, $J=7.9$), 9.14 τ (doublet, $J=6.3$ c.p.s.) に2個の2級メチル基、9.19 τ (singlet) に1個の3級メチル基のシグナルが見られることを考慮すれば、II の水酸化アルカリ分解による反応成績体の構造は IXa 式で表わされることになる。

13) D. H. R. Barton, K. H. Overton: J. Chem. Soc., 1955, 2639.

cyclopropyl ketone のアルカリによるこの種の開裂反応は, carenone (XXIV) から trimethylcycloheptadienone (XXV) への変化の中間体として考えられている例があるだけである.¹⁴⁾ また, dihydrolumi-11 α (H)-santonin (XXVI)*¹ は Π と同様に水酸化カリウムと反応して IXa の 11 位 epimer と思われる物質を与える。しかしながら, dihydrolumi-6-*epi*-santonin (XXVII)*¹ は, 反応時間を長くしても全く反応しないことから, 6 位置換基の配位がこの反応の成否を支配する因子であることがわかる。

最後に IXa および IXb の立体構造について考察することにする。dihydrolumisantonin (Π) の hydration product である IXa の旋光分散曲線は (-) Cotton 効果を示し ($a^{15}) = -42^{\circ}$), 一方 IXa とは 5 位水酸基の配位のみを異にする IXb も同様に (-) Cotton 効果を示すが, 振幅の増大 ($a = -80$) が認められる。ケトン基の α 位メチル基は水酸化アルカリに対して安定な equatorial 配位をとっていると考えられ, また水酸基は垂直分割面にあるので, いずれも Cotton 効果に対する寄与はほとんどないといえる。¹⁶⁾ 9 β -methyl-*trans*-2-decalone 類は (+) Cotton 効果を示すことが知られているので,¹⁵⁾ IXa, IXb はともに 10 β メチル体ではありえない。したがって 10 位メチル基は α 配位であると結論される。10 α -CH₃ であって *trans*-ring juncture のものは 17 β -hydroxy-*des*-A-androstan-5-one (XXVIII) を参照化合物にえらぶことができるが, それは (-) Cotton 効果を示すことが知られている。¹⁵⁾ また *cis* 体は 4 α ,5 β ,11 β (H)-6 α -hydroxy-3-oxoeudesman-12-oic acid lactone (XXIX) を参照しうが, これも (-) Cotton 効果を示す。¹⁵⁾

したがって IXa, IXb が 10 α -CH₃ 体であって, 5 位水酸基に関する *cis*, *trans* 異性体であると考えことに矛盾を示さない。また IXa, IXb にこのような立体構造を与えることは, オクタント則¹⁶⁾ からの予測とも一致する。つぎに lactone 環の配位についてのべる。anhydro 体 (X) ($M_D = -575^{\circ}$) とその hydrogenolysis product である XII ($M_D = +82^{\circ}$) の分子旋光度差が -657° であり, ΔM_D (lactone-hydroxy acid) の値が IXa では -250° , IXb では -300° であり, いずれも大きな負の値となることから, Klyne の lactone rule¹⁷⁾ にしたがって 6 α (H) 配位が推定される。

したがって IXa, IXb は XXX 式と XXXI 式の組の立体構造を有することになる。そのうちいずれがいずれであるかを定める手がかりとしては, anhydro 体 (X) より epoxide (XIII) が生成する時, 過安息香酸の攻撃が立体障害の少ない 10 α -CH₃ と反対の β 側よりおこると予想されること, および octant projection より *cis* 体 (XXX) の分子振幅が *trans* 体 (XXXI) より小さいことが推定されるという二つの根拠がある。これらをもとに著者は IXa が *cis* ring juncture の XXX, また IXb は XXXI 式で表わされると推定する。

実 験 の 部

Dihydrolumisantonin (II) に対する水性水酸化カリウムの作用 Π 7.5 g. を 1.5N KOH 300 ml. に溶解し 4 hr. 煮沸還流。HCl 酸性として一夜放置。析出した結晶を濾取, 水洗, 乾燥後 AcOEt より再結晶して m.p. 214° の IXa 5.0 g. を得。C₁₅H₂₂O₄ Anal. Calcd.: C, 67.62; H, 8.33. Found: C, 67.71; H, 8.33. IR (KBr) cm⁻¹: 3472 (OH), 1748 (分子間水素結合の γ -lactone), 1709 (cyclohexanone). RD (MeOH, c=0.302): $[\alpha]_{700} -36^{\circ}$, $[\alpha]_{303.5} -844^{\circ}$, $[\alpha]_{265} +676^{\circ}$, $[\alpha]_{255} +722^{\circ}$, $[\alpha]_{245} +897^{\circ}$.

*¹ IXa では peak のかわりに shoulder (255~265 m μ) がみられるので $a = 10^{-2} ([\phi]_{\text{trough}} - [\phi]_{\text{shoulder}})$ とした。

14) E.E. van Tamelen, J. McNary, F.A. Lornitzo: J. Am. Chem. Soc., **79**, 1231 (1957).

15) C. Djerassi, W. Klyne: J. Chem. Soc., **1962**, 4929.

16) W. Moffitt, R.B. Woodward, A. Moscovitz, W. Klyne, C. Djerassi: J. Am. Chem. Soc., **83**, 4013 (1961).

17) W. Klyne: Chem. & Ind. **1954**, 1198.

Anhydro 体 (X) の生成とその反応 IXa 1.5 g. を無水ピリジン 10 ml. に溶解, 0° で SOCl_2 1.5 ml. を滴加, 20 min. 同温度で攪拌したのも水中へ注ぐ. 徐々に針状結晶を析出す. 濾取, 乾燥後 EtOH-iso-Pr₂O より再結晶して m.p. $114\sim 115^\circ$ の X 1.1 g. を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 72.55; H, 8.12. Found: C, 72.78; H, 8.14. IR (KBr) cm^{-1} : 1778 (γ -lactone), 1709 (cyclohexanone). $[\alpha]_D^{15} -232^\circ$ (dioxan, $c=1.43$).

X 0.5 g. を EtOH 20 ml. に溶解, 10% Pd-C 0.1 g. を加え接触還元するとすみやかに 1 モルの水素を吸収する. 触媒, EtOH を除去し, 残分を CHCl_3 に溶かし 5% K_2CO_3 で抽出, 抽出液を HCl 酸性として析出するカルボン酸 (XI) を CHCl_3 抽出. CHCl_3 を留去し, 残分に CH_2N_2 の Et_2O 溶液を作用して得られるメチルエステルを Al_2O_3 クロマトにより精製した後蒸留. b.p._{0.01} $140\sim 145^\circ$ (浴温); IR (film) cm^{-1} : 1730 (COOCH_3), 1705 (cyclohexanone); $[\alpha]_D^{15} +31^\circ$ (dioxan, $c=3.25$) の XII 0.2 g. を得. semicarbazone: m.p. 207° . $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 62.10; H, 8.79; N, 13.58. Found: C, 62.88; H, 8.80; N, 12.77.

X 0.64 g. を CHCl_3 20 ml. に溶解, perbenzoic acid 0.65 g. を含む CHCl_3 16 ml. と合し 24 hr. 室温に放置. 5% NaHSO_3 , 5% NaHCO_3 , 水で順次洗浄. Na_2SO_4 で乾燥後 CHCl_3 を留去, 冷却固化したのち AcOEt-iso-Pr₂O より再結晶し m.p. $154\sim 155^\circ$ の epoxide (XIII) を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ Anal. Calcd.: C, 68.16; H, 7.63. Found: C, 68.24; H, 7.40. IR (KBr) cm^{-1} : 1778 (γ -lactone), 1704 (cyclohexanone).

この epoxide (XIII) 0.53 g. を CHCl_3 30 ml. に溶解, 48% HBr 20 ml. を加えて 30 min. 激しく攪拌. CHCl_3 層を分取し, 5% NaHCO_3 , ついで水で洗い Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 を留去して得られる結晶を AcOEt-iso-Pr₂O より再結晶し, m.p. 222° の γ -hydroxy- α,β -unsaturated ketone (XIV) 0.14 g. を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ Anal. Calcd.: C, 68.16; H, 7.62. Found: C, 67.56; H, 7.28. NMR (dioxan): 8.92 ($>\text{CH}-\text{CH}_3$ doublet, $J=7.2$), 9.06 ($>\text{CH}-\text{CH}_3$ doublet, $J=7.5$ c.p.s.), 9.17 τ ($>\text{C}-\text{CH}_3$, singlet).

XIV 160 mg. を EtOH 20 ml. に溶解, 10% Pd-C 100 mg. を加え H_2 気流中で振ると ca. 5 min. で 1.1 mole の H_2 を吸収. 触媒を濾去, EtOH を留去, 結晶残分を AcOEt-iso-Pr₂O より再結晶して m.p. $227\sim 230^\circ$ の IXb 130 mg. を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ Anal. Calcd.: C, 67.62; H, 8.33. Found: C, 67.39; H, 8.02. IR (KBr) cm^{-1} : 3470 (OH), 1770 (γ -lactone), 1709 (cyclohexanone). RD (MeOH, $c=0.280$): $[\alpha]_{700} -71^\circ$, $[\alpha]_{306} -1879^\circ$, $[\alpha]_{267.5} +1125^\circ$, $[\alpha]_{250} +654^\circ$.

IXb 75 mg. を pyridine 0.7 ml. に溶解し, 氷冷攪拌下 SOCl_2 0.1 ml. を加え 20 min. 反応させる. 氷水でうすめて析出する沈殿を EtOH-iso-Pr₂O より結晶化. m.p. $114\sim 115^\circ$ で, X と混融しても融点降下を示さず, また IR も両者全く一致する.

IXa の Baeyer-Villiger 反応 perbenzoic acid 2.7 g. を含む CHCl_3 30 ml. に IXa 1.5 g. を溶解, ついで 10% H_2SO_4 -AcOH 1.5 ml. を加え室温に 48 hr. 放置. 5% NaHSO_3 , 5% NaHCO_3 , 水で順次洗い Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 を留去, 粘稠な残分を 5 ml. の AcOEt に溶かし放置すれば結晶を析出する. AcOEt より再結晶し m.p. $201\sim 203^\circ$ の γ,ϵ -dilactone (XVI) 0.43 g. を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ Anal. Calcd.: C, 63.81; H, 7.85. Found: C, 63.71; H, 7.31. 母液より IXa 50 mg. を回収, 残余は結晶化しない樹脂性物質である.

Keto-di- γ -lactone (XVIII) XVI 0.72 g. を N NaOH 15 ml. に溶解, 30 min. 沸騰水浴上加熱. HCl 酸性とし 30 min. 放置後 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ で塩析. 析出した沈殿を濾取, 乾燥後 AcOEt より結晶化. m.p. $207.5\sim 209^\circ$ の hydroxy-di- γ -lactone (XVII) 0.37 g. を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ Anal. Calcd.: C, 36.81; H, 7.85. Found: C, 63.48; H, 7.56. XVII 0.1 g. の pyridine 1 ml. 溶液を CrO_3 0.1 g., pyridine 1.2 ml. よりなる complex に加え 40° で 3.5 hr. かきまぜる. 過剰の CrO_3 を MeOH で分解し pyridine を減圧留去. 残分を CHCl_3 抽出し, 抽出液を Al_2O_3 層を通して精製したのち CHCl_3 を留去. 残分を AcOEt より再結晶し無色針状晶, m.p. $207\sim 208^\circ$ の XVIII 90 mg. を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ Anal. Calcd.: C, 64.27; H, 7.19. Found: C, 64.21; H, 6.90.

IXa より 2-ethyl-5-methylnaphthalene の生成 Adams の PtO_2 0.15 g. を AcOH 20 ml. 中で還元し, IXa 3.5 g. の AcOH 50 ml. 溶液および 70% HClO_4 0.1 ml. を加え接触還元すると 7 hr. で 1.2 mole の H_2 を吸収. 濾過, 減圧濃縮し CHCl_3 でうすめて水洗, Na_2SO_4 で乾燥後 CHCl_3 を留去すると 3.0 g. の半固体を得. これを Se 末 2.8 g. と混じり $280\sim 300^\circ$ で 50hr. 加熱. iso-Pr₂O 抽出液を蒸留し b.p.₂₀ $180\sim 190^\circ$ (浴温) の淡黄色油 0.81 g. を得. これより得られる粗製の trinitrobenzene complex (m.p. $86\sim 90^\circ$) より Al_2O_3 クロマトにより再生した油を精留し b.p.₁₂ $139\sim 140^\circ$ の無色の油 0.75 g. を得. IR は 2-ethyl-5-methylnaphthalene の標品と全く一致する. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}$ Anal. Calcd.: C, 91.71; H, 8.29. Found: C, 92.20; H, 8.49. trinitrobenzene complex, m.p. 98° , も標品と混融しても融点降下を認めず. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_6\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 59.53; H, 4.47; N, 10.96. Found: C, 59.72; H, 4.51; N, 11.06.

IXa より deoxo 体 (XIX) の生成とその反応 IXa 0.45 g. を AcOH 10 ml. に溶解, ethane dithiol 0.8 ml. および $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 1 ml. を加え室温に 8 hr. 放置. 反応液を CHCl_3 に溶かし水洗, 5% NaHCO_3 で洗い Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 を留去し残分を AcOEt より再結晶し m.p. $194\sim 195^\circ$; IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3670, 3620 (OH), 1770 (γ -lactone) の ethylenethioketal 0.45 g. を得. これを EtOH 75 ml. に溶解し, 合金 15 g. よりつくった Raney Ni を加え 7 hr. 煮沸還流. Ni を濾去, EtOH を留去, 残分を AcOEt-iso-Pr₂O より再結晶. 無色鱗片状晶, m.p. $181\sim 181.5^\circ$ の XIX 0.25 g. を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 71.39; H, 9.58. Found: C, 71.56; H, 9.30. IR (KBr) cm^{-1} : 3520 (OH), 1740 (分子間水素結合の γ -lactone).

XIX 0.2 g. を pyridine 3 ml. に溶解, 氷冷下 SOCl_2 0.25 ml. を加え 30 min. 攪拌. 氷水に注加し析出した

結晶を汙取, hexane より再結晶し m.p. 89~90° の deoxoanhydro 体 (XX) 0.16 g. を得. $C_{15}H_{22}O_2$ Anal. Calcd.: C, 76.87; H, 9.46. Found: C, 76.73; H, 9.35. IR (KBr) cm^{-1} : 1760 (γ -lactone).

XX より 2-ethyl-5-methylnaphthalene の生成 XX 2.05 g. を EtOH 40 ml. に溶解, 10% Pd-C 0.3 g. を加えて接触還元すると 30 min. で 1.08 mole の H_2 を吸収. 触媒を汙去, EtOH を留去して得られる XXI のカルボン酸, IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : ca. 2610, 1700, に Se 末 4 g. を混じ 50 hr. 280~300° に加熱. hexane 抽出液を Al_2O_3 層を通した後蒸留し b.p.₁₄ 138~140° (浴温) の油 0.65 g. を得. trinitrobenzene complex を経て精製. b.p.₁₆ 165~170° (浴温). ガスクロマトにより純品であることを確認. IR は 2-ethyl-5-methylnaphthalene の標品と全く一致.

4-(*p*-Ethylphenyl)- γ -valerolactone K 4.3 g. を無水 *tert*-BuOH 100 ml. に溶解, diethyl succinate 26.1 g., *p*-ethylacetophenone 14.8 g. を加え N_2 気流中 45 min. 煮沸還流. dil. HCl で酸性とし減圧下溶媒を留去し残分を Et_2O 抽出. Et_2O 液を 3% KOH で抽出, 抽出液を HCl 酸性として析出する油を Et_2O 抽出. Na_2SO_4 で乾燥後 Et_2O を留去して得る粗製の half-ester を AcOH 120 ml. に溶解, 47% HBr 90 ml., 水 25 ml. を加え 3 hr. 煮沸還流. 減圧濃縮して Et_2O 抽出. Et_2O 液を 5% K_2CO_3 , 飽和食塩水で洗い Na_2SO_4 で乾燥後蒸留し b.p.₆ 165~166° の lactone 15 g. を得. $C_{13}H_{16}O_2$ Anal. Calcd.: C, 76.44; H, 7.90. Found: C, 76.26; H, 7.75. IR (film) cm^{-1} : 1760 (γ -lactone).

4-(*p*-Ethylphenyl)valeric acid 4-(*p*-ethylphenyl)- γ -valerolactone 13.5 g. を AcOH 135 ml. に溶解, 赤リン 15 g., I_2 5 g., 水 5 ml. を加えて 6.5 hr. 煮沸還流. 汙過, 汙液を 1% $NaHSO_3$, 1 L. に注加し Et_2O 抽出. Et_2O 液を 5% K_2CO_3 で抽出し, 抽出液を HCl 酸性とする. 析出する油を $CHCl_3$ 抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥後減圧蒸留し b.p._{0.2} 140~140.5°, IR (film) cm^{-1} : 2625, 1692 (COOH) の acid 11.1 g. を得. $C_{13}H_{18}O_2$ Anal. Calcd.: C, 75.69; H, 8.80. Found: C, 75.76; H, 8.73.

4-Methyl-7-ethyl-1-tetralone 4-(*p*-ethylphenyl)valeric acid 5 g. に 80% H_2SO_4 25 ml. を加えときどき振りまぜながら沸騰水浴中 3 hr. 加熱. 氷水でうすめ $CHCl_3$ 抽出. 抽出液を 5% K_2CO_3 および水で洗い乾燥後減圧蒸留し b.p._{0.6} 127.5° (文献値¹⁸⁾: b.p.₁ 138~139° の tetralone 3.6 g. を得. $C_{13}H_{16}O$ Anal. Calcd.: C, 82.93; H, 8.57. Found: C, 83.06; H, 8.45. IR (film) cm^{-1} : 1670 (arylketone).

1-Methyl-6-ethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene 前項の tetralone 3 g., diethylene glycol 20 ml., 80% hydrazine hydrate 4.5 ml. の混液を 2.5 hr. 煮沸還流. 冷却し KOH 4.2 g. を加え 190~200° に 4 hr. 加熱. 水でうすめて benzene 抽出, K_2CO_3 で乾燥後減圧蒸留し b.p.₁₃ 124~125° の tetralin 体 2.0 g. を得. $C_{13}H_{18}$ Anal. Calcd.: C, 89.59; H, 10.41. Found: C, 89.66; H, 10.46.

2-Ethyl-5-methylnaphthalene 前項の tetralin 1.5 g. に 10% Pd-C 0.5 g. を加え 4 hr. 250~280° で煮沸還流. hexane で抽出, 抽出液を Al_2O_3 層を通して汙過. hexane を留去し残分より picrate をつくる. picrate を LiOH で分解再生した油を減圧蒸留. b.p.₁₂ 142° (文献値¹⁰⁾: b.p.₁₂ 140°. $C_{13}H_{14}$ Anal. Calcd.: C, 91.71; H, 8.29. Found: C, 91.43; H, 8.33.

Dihydrolumi-11 α (*H*)-santonin (XXVI) に対する水性水酸化カリウム の作用 XXVI 70 mg. を 1.5N KOH 4 ml. と 5 hr. 煮沸還流. HCl 酸性として 30 min. 放置後 $CHCl_3$ 抽出, Na_2SO_4 で乾燥. $CHCl_3$ を留去し残分を放置すると徐々に結晶化する. iso- Pr_2O より再結晶し m.p. 128° の IXa の 11 位 epimer 15 mg. を得. $C_{15}H_{22}O_4$ Anal. Calcd.: C, 67.62; H, 8.33. Found: C, 67.83; H, 7.87. IR (KBr) cm^{-1} : 3505 (OH), 1775 (γ -lactone), 1705 (cyclohexanone).

本研究の御指導と御校閲を賜った京大薬学部 上尾庄次郎教授, 御鞭撻と御助言をいただいた本学部 飯田武夫教授に深謝いたします. また NMR スペクトルは日本電子株式会社, 旋光分散は塩野義製薬研究所の御厚意によるもので, ここに謝意を表します. またサントニンをいただいた日本新薬株式会社, 元素分析担当の本学部 森腰正弘氏に感謝します.

富山大学薬学部

18) W. Cocker, B. E. Cross, A. K. Fateen, C. Lipmann, E. R. Stuart, W. H. Thompson, D. R. A. Whyte: J. Chem. Soc., 1950, 1781.