

16-酸素化ステロイド (第 2 報¹⁾) 3β -ヒドロキシ-5-アンドロ
ロステン-16-オンおよび 5α -ジヒドロ体の合成

原 昭二, 岡 希太郎, 八木下幸子
東京薬科大学²⁾

16-Oxygenated Steroids. II.¹⁾ Synthesis of 3β -Hydroxy-androst-
5-en-16-one and Its 5α -Dihydro Derivative

SHOJI HARA, KITARO OKA and SACHIKO YAGISHITA
Division of Organic Chemistry, Tokyo College of Pharmacy³⁾

(Received June 21, 1969)

3β -Hydroxyandrost-5-en-16-one (VIIIa) and its 5α -dihydro derivative (VIIIb) were synthesized from 17-oxosteroids (Ia and Ib) by the six-step sequence involving 16-formyl intermediates. The final products were obtained by direct recrystallization in 60% overall yield, when the sequences were carried out without any purification of all the intermediates.

前報で筆者等は 17β -メチルオキシ 16-アセトキン体の脱メタンスルホン酸による 3β -ヒドロキシ-5-アンドロステン-16-オン (VIIIa) の合成について報告した。¹⁾ その後, Hassner 等³⁾ はニトロケトンの還元を, また Just 等⁴⁾ はオキシミノケトンの還元を経由する VIIIa の合成について報告している。これらの方法の特徴は反応行程が短いことにあるが, 収率の点では従来の方法⁵⁾ とほぼ等しく 40—50% である。別に Bridgeman 等⁶⁾ は 5α -アンドロスタン-17-オンを用いて, 82% の収率でアンドロスタン-16-オンを合成しているが, この方法は, 反応行程中にルイス酸を共存させた水素化リチウムアルミニウム還元およびオゾン分解などを含んでおり, 表題の化合物への適用は制限されている。

筆者等は前報¹⁾ に引き続き, 新しい経路を用いて 16-オキソ体の合成を試み, すでにサマンダロンの全合成⁷⁾ に応用しているが, 最終行程の収率が良好でなかった。今回サマニンの全合成⁸⁾ の出発物質として VIIIa が必要になったので, その合成についてさらに検討し改良を試みた。以下に示す合成経路は 6 行程の反応から成立っているが, いずれもよい収率で進行し, 中間体の精製が不要である。また, この方法を 5α -ジヒドロ体 (VIIIb) の合成にも適用したのであわせて記載する。

デヒドロエピアンドロステロン (Ia) を水素化ナトリウムを用いてギ酸エチルと縮合すると 93% の収率で 16-ヒドロキシメチレン体 (IIa)⁹⁾ を与える。IIa をイソプロピルアルコール中で β -トルエンスルホン酸を加えて加熱すると, ほぼ定量的にエノールエーテル (IIIa) が得られる。ついで, 17 位のカルボニル基を水素化ホウ素ナトリウムで還元するとアルコール (IVa) となる。17 位の配置は, 他の 17-オキソステロイドの還元反応¹⁰⁾ から推察すると β 配置であると推定される。IVa は SE-30 を固定相としたガスクロマトグラフ (以下 VPC) により, カラム温度 200° 以下では複雑な分解ピークを与えるが, 230° ではほぼ単一のピークを示す。その保持時間は後に記す不飽和アルデヒド (VIa) と一致するもので, カラム中で変化したものと考えられる。IVa は室温でも長期

1) 第 1 報: 原 昭二, 池 祥雅, 薬誌, **87**, 1573 (1967).

2) Location: Ueno-sakuragi 1-chome, Taito-ku, Tokyo.

3) A. Hassner, J.M. Larkin, J.E. Dowd, *J. Org. Chem.*, **33**, 1733 (1968).

4) G. Just, Y.C. Lin, *Chem. Commun.*, **1968**, 1350.

5) M.N. Huffman, M.H. Lott, A. Tillotson, *J. Biol. Chem.*, **218**, 565 (1956); 他は前報に記載。

6) J.E. Bridgeman, E.R.H. Jones, G.D. Meakins, J. Wicks, *Chem. Commun.*, **1967**, 898.

7) S. Hara, K. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1041 (1967).

8) K. Oka, S. Hara, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 1193.

9) L. Ruzicka, V. Prelog, J. Battagay, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1296 (1948).

10) J.K. Norymberski, G.F. Woods, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3426.

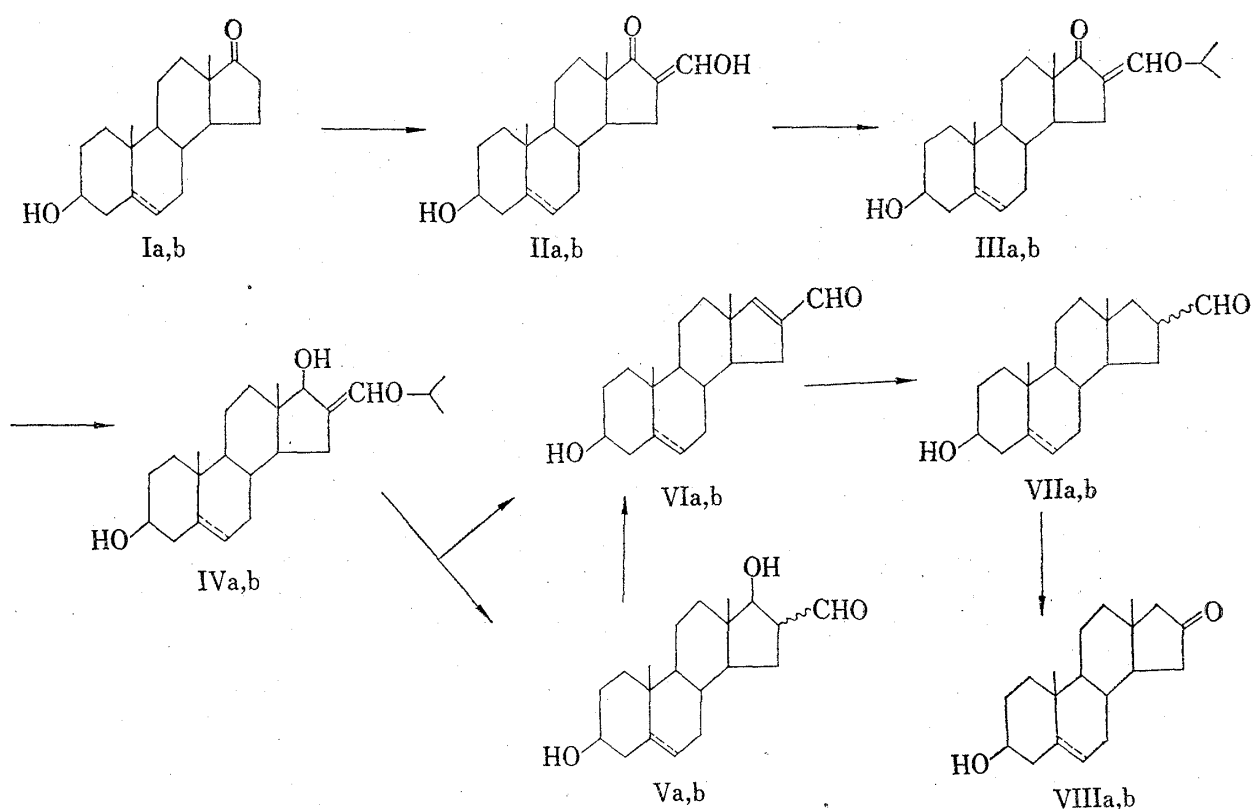


Chart 1

間放置すると分解し、薄層クロマトグラフ (以下 TLC) で多くのスポットを示す混合物となる。

ジオール (IVa) を 5% 塩酸で処理すると、TLC で 2 つのスポットを示す混合物となるが、VPC では単一のピークを示すのみである。この生成物をさらに無水ベンゼン中 *p*-トルエンスルホン酸と加熱すると、上方スポットのみの単一物質となる。その赤外線吸収 (以下 IR) には、2712, 1665 および 1594 cm^{-1} に α , β -不飽和アルデヒドの特性吸収をもっており、VIa であることが確認された。また、上記の混合物の IR は 1710 と 1660 cm^{-1} に 2 本のカルボニル吸収帯を示しているので、下方スポットに対応する化合物は、単離はしなかったがアルデヒドアルコール (Va) と考えられる。このことは、5 α -ジヒドロ体を用いた実験で、Vb と VIb をそれぞれシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーによって単離し、ついで Vb を *p*-トルエンスルホン酸とベンゼン中で加熱するとき、VIb を与えることによって明らかである。VIa の IIIa からの収率は 87% である。

不飽和アルデヒド (VIa) をパラジウム-炭素触媒で酢酸エチル中水素化すると、1 モルの水素を吸収してアルデヒド (VIIa) が定量的に得られる。このとき 5 位の二重結合はまったく水素化されない。

アルデヒド (VIIa) を酸化開裂してケトンに誘導するため、そのエノールアセテートあるいはエナミンなどのオゾン分解、クロム酸酸化、四酸化オスミウム-過ヨウ素酸開裂などの反応を検討したが、いずれも低収率であった。しかし、アルカリ性で酸素を作用させる方法が良好な結果を与えた。すなわち、カリウム *t*-ブチレートが存在下で *t*-ブタノール中酸素ガスを通じると 80% の収率で 16-オキソ体 (VIIIa) が得られた。

以上の反応を各中間体を精製せずに実施した場合、16-オキソ体 (VIIIa) は結晶化し、その収率は 60% 以上である。

この方法を 5 α -エピアンドロステロン (Ib) に適用した場合も、約 60% の収率で 16-オキソ体 (VIIIb)¹¹⁾ が得られる。

実験の部

以下の実験で、IR は日立 EPI-500 型、VPC は島津 GC-1C 型 (ガラスカラム, オンカラム方式) で測定し

11) M.N. Huffman, M.H. Lott, *J. Biol. Chem.*, 207, 431 (1954).

た。融点は補正していない。また、記載されるすべての生成物はワコーゲル B-O (シリカゲル, 和光純薬製) を担体とする TLC (C_6H_6 -acetone, C_6H_6 -EtOAc で展開し, conc. H_2SO_4 噴霧後加熱により発色) で単一である。

3 β -Hydroxy-16-hydroxymethylenandro-5-en-17-one (IIa) Dehydroepiandrosterone (Ia) 12 g を無水 C_6H_6 400 ml に溶解し, NaH (50% 油性) 5 g と $HCOOEt$ 20 ml を加えて N_2 気流中で 20 hr 攪拌する。水 2 liter で抽出し, 3N HCl で酸性とし, 析出する結晶をろ過水洗しデシケーター中で乾燥すると 13 g の IIa を得る。Acetone-MeOH から再結晶すると mp 236—238° (記載値⁹⁾ 238—239°) の柱状晶が得られる。

3 β -Hydroxy-16-isopropoxyloxymethylenandro-5-en-17-one (IIIa) IIa 13 g を iso-PrOH 150 ml に溶解し, *p*-TsOH $\cdot$ H $_2$ O 100 mg を加えて 3 hr 加熱還流する。溶媒を留去し, 残留物を C_6H_6 300 ml に溶かし 2% NaOH で洗浄, Na_2SO_4 で乾燥し溶媒を留去すると 14.5 g の IIIa を得る。iso-Pr $_2$ O-acetone から再結晶すると mp 227—229° の柱状晶が得られる。Anal. Calcd. $C_{23}H_{34}O_3$: C, 77.05; H, 9.56. Found: C, 76.64; H, 9.58. IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3412, 1714, 1708, 1630.

3 β ,17 β -Dihydroxy-16-isopropoxyloxymethylenandro-5-ene (IVa) IIIa 14.4 g を MeOH 400 ml に溶解し, $NaBH_4$ 2 g の 0.1N NaOH 溶液を 30 ml 加えて 2 hr 加熱還流する。減圧で MeOH を留去し, 水 50 ml を加えて EtOAc で抽出する。 Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去すると 14.4 g の IVa を得る。MeOH から再結晶すると mp 173—176° のプリズムが得られる。Anal. Calcd. $C_{23}H_{36}O_3$: C, 76.62; H, 10.07. Found: C, 76.49; H, 9.97. IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3450, 3230, 1630.

3 β -Hydroxy-16-formylandrosta-5,16-diene (VIa) IVa 14.3 g を ether 50 ml とテトラヒドロフラン (THF) 50 ml の混液に溶解し, 2.5N HCl 20 ml を加え, N_2 の気相として 1.5 hr 攪拌する。減圧下 40° で溶媒を留去する。残留する無晶状固体は TLC (C_6H_6 -acetone 4:1) で *R_f* 値 0.50 および 0.35 にスポットを示す。IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3390, 1710, 1660. これを C_6H_6 300 ml に溶解し, *p*-TsOH $\cdot$ H $_2$ O 200 mg を加えて 1 hr 加熱還流し, 冷後 2% NaOH で洗浄, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去すると 10.3 g の VIa を得る。Acetone-*n*-hexane から再結晶すると mp 170—172° のプリズム晶が得られる。Anal. Calcd. $C_{20}H_{28}O_2$: C, 79.95; H, 9.39. Found: C, 80.05; H, 9.46. IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3432, 2712, 1665, 1594.

3 β -Hydroxy-16 ξ -formylandro-5-ene (VIIa) VIa 5.75 g を EtOAc 150 ml に溶解し, 5% Pd-C500 mg を加えて H_2 気相で 15 min 振盪する。触媒を濾別し, 溶媒を留去すると無色油状物質が残留する。これに少量の ether を加えると VIIa が無晶状固体として 5.74 g 得られる。mp 122—123°. IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3400, 2715, 1710.

3 β -Hydroxyandro-5-en-16-one (VIIIa) VIIa 5.74 g を *t*-BuOH 200 ml に溶解し, K800 mg の *t*-BuOH 10 ml の溶液を加えて O_2 気流中で 4 hr 攪拌する。5% HCl で弱酸性としたのち, 減圧で溶媒を留去する。残留物を EtOAc 100 ml に溶かし 5% Na_2CO_3 で洗浄する。このとき析出する結晶, mp 272—277° (MeOH から再結晶) を濾別し, 有機層を分離する。 Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去すると 5.0 g の VIIIa を得る。aq. MeOH から再結晶すると mp 165—168° (記載値¹²⁾ 168—169°) を示す針状晶が得られる。

3 β -Hydroxy-16-isopropoxyloxymethylen-5 α -androstan-17-one (IIIb) 3 β -Hydroxy-16-hydroxymethylen-5 α -androstan-17-one (IIb)¹³⁾ 2 g を IIa と同様に処理して無色油状の IIIb を 2.1 g 得る。IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3420, 1715, 1625.

3 β ,17 β -Dihydroxy-16 ξ -formyl-5 α -androstan-17-one (IVb) と 3 β -Hydroxy-16-formyl-5 α -andro-16-ene (VIb) IIIb 1.90 g を $NaBH_4$ で還元し, 無晶状固体として 1.88 g の IVb を得る。IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3412, 1626. これを ether 50 ml に溶解し, 3N HCl 20 ml を加えて N_2 気相とし室温で 1.5 hr 攪拌する。Ether 層を分離し, Na_2SO_4 で乾燥, ether を留去する。残留する油状物質をシリカゲル (ワコーゲル C-200, 和光純薬製) 60 g のカラムクロマトグラフィーにより, C_6H_6 -acetone 50:1 で溶出すると, 第 1 分画として VIb 1.05 g が得られる。Acetone から再結晶すると mp 190—194° の柱状晶が得られる。Anal. Calcd. $C_{20}H_{30}O_2$: C, 79.42; H, 10.00. Found: C, 79.24; H, 9.77. IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3526, 2740, 1648, 1595. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 242 (3.96). さらに C_6H_6 -acetone 15:1 で溶出すると第 2 分画として 450 mg の Vb が無晶状固体として得られる。IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3405, 2724, 1712.

Vb の脱水反応による VIb の合成 Vb 400 mg を無水 C_6H_6 20 ml に溶解し, *p*-TsOH $\cdot$ H $_2$ O 10 mg を加えて 30 min 加熱還流する。冷後 1% NaOH で洗浄し, Na_2SO_4 で乾燥, C_6H_6 を留去すると, 340 mg の VIb が得られる。この化合物は, 前記のクロマトグラフィーによって得た VIb と一致する。

3 β -Hydroxy-16 ξ -formyl-5 α -androstan-17-one (VIIb) VIb 500 mg を VIa と同様に水素化して, 495 mg の VIIb を無色油状物質として得る。このものはただちにつぎの反応の原料とする。

3 β -Hydroxy-5 α -androstan-16-one (VIIIb) VIIb 495 mg を VIIa と同様に O_2 酸化すると, 390 mg の VIIIb が得られる。Acetone から再結晶すると mp 186—188° (記載値¹¹⁾ 186—186.5°) の柱状晶が得られる。

謝辞 終わりにのぞみ, 元素分析を担当された本学女子部元素分析室, ならびに原料を提供された興和株式会社に厚く御礼申し上げる。また本研究費の一部は文部省科学研究費によった。

12) J. Fajkoš, F. Sörm, *Collection Czech. Chem., Commun.* **19**, 349 (1954).

13) 原 昭二, 岡 希太郎, 鈴木紘子, 東京薬科大学研究年報, **15**, 35 (1965).