

3 β -Methoxy- および 3 β -Fluoro-6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-ene の合成

小松博史, 伊藤隆之, 下入佐寛, 和田 玲, 実好桂子, 前田 稔, 小嶋正治
九州大学薬学部¹⁾

Synthesis of 3 β -Methoxy- and 3 β -Fluoro-6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-ene

HIROSHI KOMATSU, TAKAYUKI ITO, HIROSHI SHIMOIRISA, AKIRA WADA,
KEIKO MIYOSHI, MINORU MAEDA and MASAHARU KOJIMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University¹⁾

(Received April 25, 1979)

3 β -Methoxy- and 3 β -fluoro-6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-ene were prepared by the homoallylic rearrangement of the corresponding 19-iodocholesterol derivatives in acetonitrile.

Keywords—19-norsteroid; radiopharmaceutical; structure-activity relationship; homoallylic rearrangement; adrenal scanning agent

最近, ¹³¹I 標識 6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en-3 β -ol(1)^{2,3)} は副腎スキャンニング剤として使用されているが, 本化合物の副腎親和性についてはコレステロールと構造的に異なるために興味を持たれる. また我々は 3 位の水酸基の配置をかえた ¹³¹I 標識 6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en-3 α -ol(2) の合成を行い,⁴⁾ そのラット生体内分布を検討した結果, 3 位の水酸基の β 配置は 1 の副腎集積性に重要であることを明らかにした.⁵⁾ 今回はさらに化学構造と副腎集積性との関係を追求するため, 3 位の水酸基を他の置換基にかえた 6 β -iodomethyl 体の合成を計画した. すなわち, 3 β -OH 基が必須であるか否かを検討するため 3 β -メトキシ化合物および水酸基をフッ素で置換することは生理活性の増大が期待されるので 3 β -フッ素化合物の合成を行ったので報告する.

3 β -Methoxy-6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-ene (13) の中間原料として重要な 3 β -methoxy-19-hydroxycholest-5-ene (8) はすでに 3,5-cyclo-6 β ,19-oxidocholestane のメタノリシスにより合成されている.⁶⁾ 3,5-Cyclocholestan-6 β -ol の四酢酸鉛処理により得られる 6 β ,19-oxido 体の収量が好ましくないので Chart に示す如く 3 β -methoxy-19-hydroxy 体 (8) の別途合成を検討した.

3 β -Acetoxy-19-hydroxycholest-5-ene (3)⁷⁾ と無水酢酸との反応で得られるジアセテート体 (4) を精製することなく, K₂CO₃ にて選択的に加水分解し 3 β -OH 体 (5) を合成した. 次に 3 β -OTs 体 (6) をメタノリシスすると 3 β -methoxy-19-acetoxycholest-5-ene (7) およびその 19-OH 体 (8) を生成する. 7 を加水分解してさらに 8 を得ることに成功した. 8 の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは 5.76 ppm にオレフィン性プロトン, 3.64, 3.82 ppm に典型的な 19 位メチレンの存在を示した.^{2,3)} 8 の構造はさらに CrO₃ 酸化処理後, アルデヒド体 (15) へ導き, 次いで Wolff-Kishner 還元により得られる 3 β -methoxycholest-5-ene (16) が標品⁸⁾ と一致する

1) Location: Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka, 812, Japan.

2) M. Maeda, M. Kojima, H. Ogawa, K. Nitta, T. Ito, *Steroids*, **26**, 241 (1975); *idem*, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **24**, 2322 (1976).

3) M. Kojima, M. Maeda, H. Ogawa, K. Nitta, T. Ito, *J. Nucl. Med.*, **16**, 666 (1975); S.D. Sarkar, W. H. Beierwaltes, R.D. Ice, G.P. Basmadjian, K.R. Hetzel, W.P. Kennedy, M.M. Mason, *ibid.*, **16**, 1038 (1975).

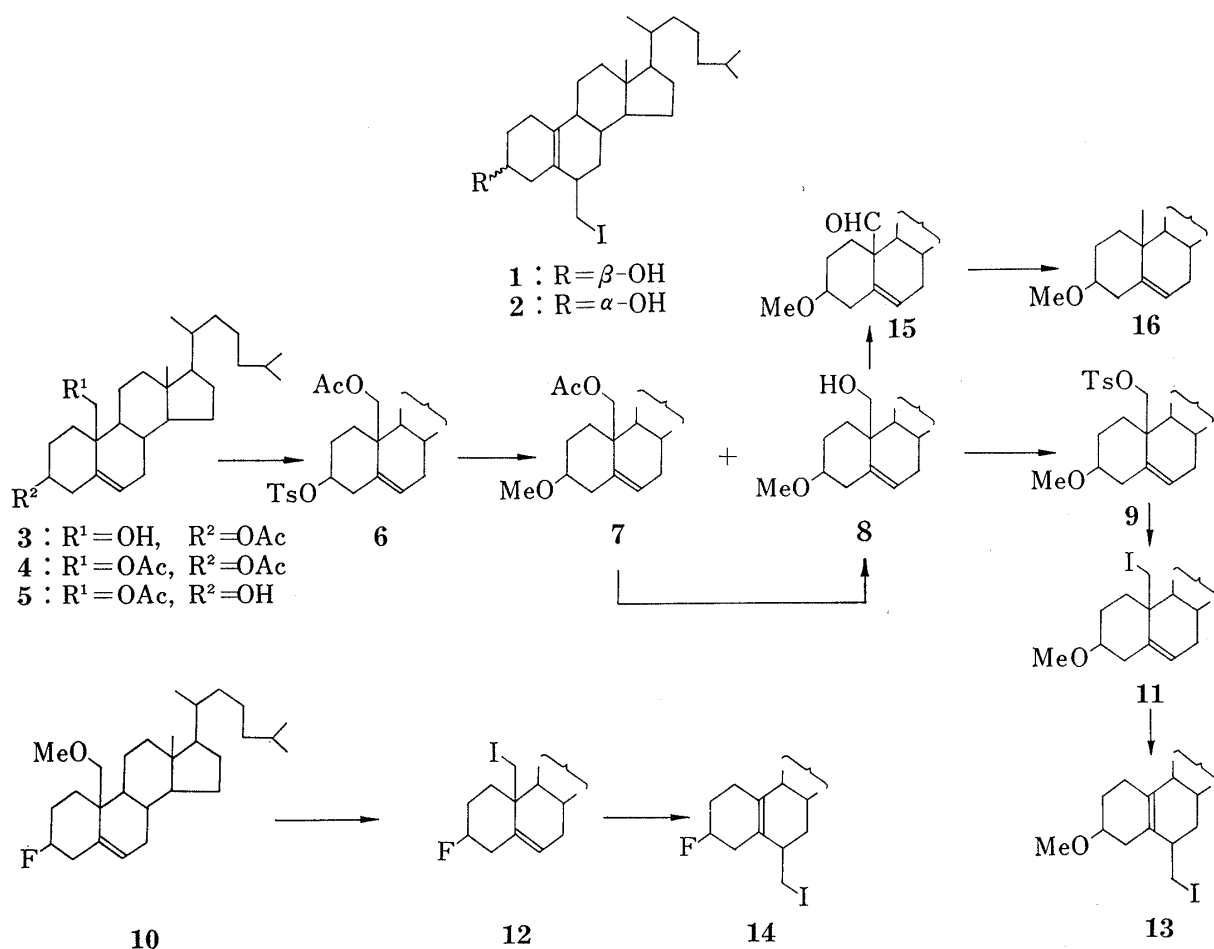
4) H. Komatsu, M. Maeda, H. Morita, H. Shimoirisa, M. Kojima, *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **16**, 253 (1979).

5) M. Kojima, H. Komatsu, H. Shimoirisa, H. Morita, H. Sone, M. Maeda, *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **16**, 169 (1979).

6) J.-C. Lanet, M. Moussevon-Canet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 1751.

7) J. Kalvoda, K. Heusler, H. Ueberwasser, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 1361 (1963).

8) W. Stoll, *Z. Physiol.*, **207**, 147 (1932).



Chart

ことから決定された。次に常法により 8 から 19-OTs 体 (9) を合成した。9 は窒素気流下 NaI 処理により 3 β -methoxy-19-iodocholest-5-ene (11) および 3 β -methoxy-6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-ene (13) の混合物を 7:1 の比率で与えた。この混合物を精製することなくアセトニトリル中加熱すると、13 のみが得られた。13 の NMR スペクトルは 3.06 および 3.48 ppm に特徴的なメチレンパターン^{2,3)}を示した。

次に Mousseron-Canet ら⁹⁾の方法により 3 β -fluorocholest-5-en-19-ol mesylate (10) を合成し、NaI によりヨウ素化すると 3 β -fluoro-19-iodocholest-5-ene (12) を得た。12 はアセトニトリル中加熱すると転位し、3 β -fluoro-6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-ene (14) を得ることができた。

上記の ¹³¹I 標識体の副腎親和性についての結果は別途報告する。

実験の部¹⁰⁾

3 β -Hydroxy-19-acetoxycholest-5-ene (5) Kalvoda らの方法⁷⁾に準じて合成した 3 β -acetoxy-19-hydroxycholest-5-ene (3, mp 124—125°) (1 g) を dry pyridine (5 ml) に溶解し、Ac₂O (0.46 ml) を加え室温にて一夜放置。氷水を加えエーテル抽出、水洗、乾燥 (Na₂SO₄)。溶媒留去後残渣を dioxane (30 ml) に溶解、K₂CO₃ (0.5 g) を溶解した 20% 含水 MeOH 溶液 (20 ml) を加え室温にて一夜攪拌。氷水を加えエーテル抽出、水洗、乾燥 (Na₂SO₄)。溶媒留去後残渣をシリカゲルクロマト (CHCl₃) にて精製、無色シロップを得る。エーテル-CH₃CN から再結晶、無色針状晶 (5) (559 mg, 56%) を得る。mp 90—91°, [α]_D²⁰ -69.2° (c=0.51)。IR $\nu_{\max}^{\text{NaIol}}$ cm⁻¹:

9) M. Mousseron-Canet, J.-C. Lanet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 1745.

10) 融点はすべて未補正, 赤外吸収 (IR) スペクトルは日本分光 DS-701G, NMR スペクトルは日本電子 JNM PS-100 を用い, tetramethylsilane (TMS) 内部標準として CDCl₃ 溶液にて測定した。旋光度は CHCl₃ 中日本分光 DIP-SL にて測定, シリカゲルは関東化学株式会社製, アルミナは Merck 製中性アルミナを用いた。

3650, 3310 (OH), 1750, 1240 (OAc). NMR δ : 0.69 (3H, s, 18-Me), 2.05 (3H, s, OAc), 3.52 (1H, m, 3-H), 3.94 (1H, d, $J=12$ Hz, 19-CH₂), 4.44 (1H, d, $J=12$ Hz, 19-CH₂), 5.60 (1H, m, 6-H). *Anal.* Calcd. C₂₉H₄₈O₃: C, 78.32; H, 10.88. Found: C, 78.20; H, 10.91.

3 β -Methoxy-19-acetoxycholest-5-ene (7) 5 (489 mg) の dry pyridine (2 ml) の溶液に *p*-toluenesulfonyl chloride (TsCl) (524 mg) を加え室温にて一夜放置。氷水を加え CHCl₃ 抽出, 水洗, 乾燥 (Na₂SO₄). 溶媒留去後, 残渣を中性アルミナカラムクロマト (grade II, benzene) にて精製, 無色シロップを得, さらに MeOH (20 ml) を加え 1 時間加熱還流。MeOH 留去後, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (CHCl₃) にて精製, 最初の溶出部から無色針状晶 (7) (156 mg, 28.9%) を得る。mp 51°, $[\alpha]_D^{19} -59.1^\circ$ ($c=0.64$). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1750, 1240 (OAc), 1095. NMR δ : 0.64 (3H, s, 18-Me), 2.04 (3H, s, OAc), 3.08 (1H, m, 3-H), 3.34 (3H, s, 3-OMe), 3.94 (1H, d, $J=12$ Hz, 19-CH₂), d, $J=12$ Hz, 19-CH₂), 5.60 (1H, m, 6-H). *Anal.* Calcd. C₃₀H₅₀O₃: C, 78.55; H, 10.99. Found: C, 78.55; H, 11.01.

さらなる溶出部から無色針状晶 (8) (142 mg, 29%) を得る。Acetone から再結晶。

3 β -Methoxy-19-hydroxycholest-5-ene (8) 7 (0.19 g) の dioxane (10 ml) 溶液に NaOH (140 mg) を溶解した 20% 含水 MeOH (12 ml) を加え室温にて 24 時間攪拌, 常法処理後, 残渣を acetone から再結晶, 無色針状晶 (8) (129 mg, 75%) を得る。mp 165—166° (lit.⁶) mp 155—157°, $[\alpha]_D^{15} -28.6^\circ$ ($c=0.35$). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 3450, 1085. NMR δ : 0.66 (3H, s, 18-Me), 3.09 (1H, m, 3-H), 3.34 (3H, s, 3-OMe), 3.64 (1H, d, $J=12$ Hz, 19-CH₂), 3.82 (1H, d, $J=12$ Hz, 19-CH₂), 5.76 (1H, m, 6-H). *Anal.* Calcd. C₂₉H₄₈O₂: C, 80.71; H, 11.61. Found: C, 80.78; H, 11.68.

3 β -Methoxycholest-5-en-19-ol *p*-Toluenesulfonate (9) 8 (448 mg) の dry pyridine (5 ml) 溶液に TsCl (617 mg) を加え室温にて 24 時間放置。常法処理後, 残渣を acetone-MeOH から再結晶, 無色針状晶 (9) (432 mg, 70%) を得る。mp 99—100°, $[\alpha]_D^{15} -70.7^\circ$ ($c=0.16$). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1605, 1195, 1180, 1105. NMR δ : 0.60 (3H, s, 18-Me), 2.44 (3H, s, Me), 3.04 (1H, m, 3-H), 3.28 (3H, s, 3-OMe), 3.94 (1H, d, $J=10$ Hz, 19-CH₂), 4.10 (1H, d, $J=10$ Hz, 19-CH₂), 5.56 (1H, m, 6-H), 7.32—7.76 (4H, A₂B₂, phenyl). *Anal.* Calcd. C₃₅H₅₄O₄S: C, 73.64; H, 9.54. Found: C, 73.71; H, 9.58.

3 β -Methoxy-6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-ene (13) 9 (220 mg) と NaI (150 mg) を 2-propanol (20 ml) 中, 窒素導入下 90 分間加熱還流, 溶媒留去後, 氷水を加えエーテル抽出, 1% Na₂S₂O₃, H₂O にて順次洗浄, 乾燥 (Na₂SO₄). 溶媒留去後, 11 と 13 の混合物 (CH₃CN の添加により結晶化, mp 92—93°, その比率は 7:1) を得る。両者を分離することなくその混合物 (83 mg) を CH₃CN (30 ml) 中, 2.5 時間加熱還流。溶媒留去後, 残渣に氷水を加えエーテル抽出, 1% Na₂S₂O₃, H₂O にて順次洗浄, 乾燥 (Na₂SO₄). 溶媒留去後, 残渣を中性アルミナカラムクロマト (grade I, benzene) およびシリカゲルカラムクロマト (*n*-hexane: AcOEt=60:1) に付してくり返し精製, 無色シロップ (13) (49 mg, 59%) を得る。 $[\alpha]_D^{15} +25.9^\circ$ ($c=0.81$). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1100. NMR δ : 0.68 (3H, s, 18-Me), 3.06 (1H, t, $J=11.5$ Hz, 6-CH₂), 3.34 (3H, s, OMe), 3.48 (1H, dd, $J=11.5, 2.5$ Hz, 6-CH₂). *Anal.* Calcd. C₂₈H₄₇IO: C, 63.86; H, 9.00. Found: C, 63.39; H, 8.92.

3 β -Methoxy-19-oxocholest-5-ene (15) 8 (60 mg) を acetone (10 ml) に溶解, 氷冷下 8N CrO₃-H₂SO₄ 溶液 (0.2 ml) を加え 20 分間攪拌。エーテル-H₂O 抽出, 水洗, 乾燥 (Na₂SO₄). 溶媒留去後, 残渣を MeOH から再結晶, 無色針状晶 (15) (41 mg, 68%) を得る。mp 68°. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1100. *Anal.* Calcd. C₂₇H₄₆O₂: C, 80.54; H, 11.52. Found: C, 80.80; H, 11.18.

15 の Wolff-Kishner 還元 15 (21 mg), hydrazine hydrate (0.7 ml), EtOH (1 ml) を封管中 110° で 16 時間加熱。その混合物に KOH (160 mg) を加えさらに封管中 200—220° で 4 時間加熱。冷後, エーテル抽出, 水洗, 乾燥 (Na₂SO₄). 溶媒留去後, 残渣を MeOH より再結晶, 無色針状晶 (16) (4 mg) を得る。mp 79—80°。本品は標品⁸) (mp 79.5°) と混融しても融点降下がなく IR スペクトルは完全に一致した。

3 β -Fluoro-19-iodocholest-5-ene (12) Mousseron-Canet ら⁹) の方法に準じて合成した 3 β -fluorocholest-5-en-19-ol mesylate (10) (0.5 g) と NaI (385 mg) を 2-propanol (26 ml) 中窒素気流下 3 時間加熱還流。常法処理後, 残渣を acetone から再結晶, 無色針状晶 (12) (117 mg, 23%) を得る。mp 118° $[\alpha]_D^{15} -71.1^\circ$ ($c=0.75$). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1025, 1015. NMR δ : 0.77 (3H, s, 18-Me), 3.29 (1H, d, $J=11$ Hz, 19-CH₂), 3.56 (1H, d, $J=11$ Hz, 19-CH₂), 4.11 および 4.60 (1H, m, $J_{\text{H-F}}=53$ Hz, 3-H), 5.64 (1H, m, 6-H). *Anal.* Calcd. C₂₇H₄₄FI: C, 63.03; H, 8.62. Found: C, 63.30; H, 8.75.

3 β -Fluoro-6 β -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-ene (14) 12 (80 mg) を CH₃CN (8.6 ml) 中 5 時間加熱還流。常法処理後, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (*n*-hexane) にて精製, エーテル-MeOH より再結晶, 無色固体 (14) (69 mg, 86%) を得る。mp 45—46°. $[\alpha]_D^{15} +179.7^\circ$ ($c=0.07$). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1050. NMR δ : 0.69 (3H, s, 18-Me), 3.06 (1H, t, $J=10$ Hz, 6-CH₂), 3.48 (1H, dd, $J=10, 2.5$ Hz, 6-CH₂), 4.64 および 5.16 (1H, m, $J_{\text{H-F}}=49$ Hz, 3-H). *Anal.* Calcd. C₂₇H₄₃FI: C, 63.03; H, 8.62. Found: C, 63.37; H, 8.70.