薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
103 (10) 1042-1045 (1983)

16 β -Ethyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one (Oxendolone) の別途合成

後藤義一,* 平賀謙太郎, 三木卓一, 角 正夫
武田薬品工業株式会社中央研究所

An Alternative Synthesis of 16 β -Ethyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one (Oxendolone)

GIICHI GOTO,* KENTARO HIRAGA, TAKUICHI MIKI, and MASAO SUMI

Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd., Juso-
Honmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

(Received April 13, 1983)

16 β -Ethyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one (oxendolone) (1), a new antiandrogen, was synthesized starting from dehydroepiandrosterone (2).

3 β -Acetoxy-16 β -ethylandroster-5-en-17 β -ol (3), prepared from 2 by stereospecific introduction of 16 β -ethyl substituent, was converted into 3 β ,17 β -diacetoxy-5 α -chloro-16 β -ethylandrostan-6 β -ol (5) by acetylation and then chlorohydrination. Treatment of 5 with lead tetraacetate gave 3 β ,17 β -diacetoxy-5 α -chloro-16 β -ethyl-6 β ,19-oxidoandrostane (6) in 96% yield. 6 was transformed into 17 β -acetoxy-16 β -ethyl-6 β ,19-oxidoandrost-4-en-3-one (8) by two steps. Reductive cleavage of an oxido bond of 8 with zinc followed by oxidation with pyridinium chlorochromate yielded 17 β -acetoxy-16 β -ethylandroster-4-ene-3,19-dione (10) in 75% yield. Treatment of 10 with sodium hydroxide followed by acid hydrolysis gave 1 in good yield.

Keywords—16 β -ethylestrane; dehydroepiandrosterone; 6 β ,19-oxidoandrostane; 19-hydroxyandrostane; antiandrogen; prostatic hypertrophy

著者らはステロイドの16 β 位にアルキル基を導入すると、本来のステロイドホルモン活性が減弱し、逆に抗男性ホルモン作用が発現することを見出した。¹⁾ 本知見を基に種々の16 β 位に置換基を有する17 β -hydroxysteroid類を合成し、^{1a,2)} その抗男性ホルモン作用を調べた結果、^{1c,2e,3)} 16 β -ethyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one (oxendolone) (1) が優れた抗男性ホルモン作用を有し、前立腺肥大症の予防と治療に有用であることを明らかにした。^{2e,4)} 1の合成はいずれもエストロンを出発原料とする16 β -エチル基の立体選択的導入、ついでBirch還元を経る方法によるものであった。²⁾ 本報はエストロンより安価なデヒドロエピアンドロステロン(2)を出発原料とする19-ノル化の工程により1を合成する方法である。

デヒドロエピアンドロステロン(2)からSerini反応を利用した工程^{2a)}で収率良く得られる3 β -acetoxy-16 β -ethylandroster-5-en-17 β -ol(3)を無水酢酸-ピリジンで処理しジアセテート体(4)に導いた。4をエーテル中クロル石灰と水-酢酸⁵⁾で処理し、3 β ,17 β -diacetoxy-5 α -chloro-16 β -ethylandrostan-6 β -ol(5)を70%の収率で得た。5を脱水ベンゼン中ヨウ素の存在下に四酢酸鉛⁶⁾と加熱還流することにより96%の収率で目的とする6 β ,19-オキシンド体(6)を得た。その構造は赤外線吸収スペクトル(以下IRスペクトルと略)では水酸基の吸収が消失し、プロトン核磁気共鳴吸収スペクトル(以下¹H-NMRスペクトルと略)ではC-10メチル基に基づく吸収が消失し、新たに3.87 ppm, 4.00 ppmにそれぞれ二重線の吸収(-CH₂O-に基づく吸収)が出現することから確認した。また元素分析値および質量分析スペクトル(以下MSスペクトルと略)も6の構造を支持した。6の3位と17位のアシル基のうち17位アシル基は16 β 位のエチル基の立体障害^{2d)}により加水分解され難いことが予想される。そこで6のメタノール溶液を氷冷下、1N水酸化カリウムで処理したところ予想通り3 β -ヒドロキシンド体(7)が97%の収率で得られた。7をピリジン-無水クロム酸で処理して得られた生成物(8)(収率85%)は種々結晶化を試みたが成功しなかった。本品の構造は紫外線吸収スペクトル(以下UVスペクトルと略)において $\lambda_{\max}$ 239 nmに共役ケトンに基づく吸収が認められ、IRスペクトル、¹H-NMRスペクトルおよびMSスペクトル[M⁺=372 m/z]から17 β -acetoxy-16 β -ethyl-6 β ,19-oxidoandrost-4-en-3-oneと同定した。次に6 β ,19-オキシンド結

合を切断⁷⁾するため、**8**を酢酸中塩酸で活性化した亜鉛^{2e)}と処理し80%の収率で目的の17β-acetoxy-16β-ethyl-19-hydroxyandrost-4-en-3-one (**9**)を得た。その構造はIRスペクトルにおいて3300 cm⁻¹に新たに水酸基に基づく吸収が観察されること、¹H-NMRスペクトルにおいてC-10位ヒドロキシメチル基に基づく吸収が3.90 ppmと4.13 ppmにそれぞれ二重線 ($J=11$ Hz)として観察されることおよびMSスペクトル [$M^+=374$ m/z]と元素分析値から確認した。

ついでMeyerらの方法⁸⁾に準じて**9**を5Nエタノール性水酸化カリウムで処理し、17β-acetoxy-16β-ethylestr-4-en-3-one (**11**)を21%の収率で得た。本反応は収率が低いため更に別法を検討した。**9**をpyridinium chlorochromate⁹⁾ (PCCと略)で酸化し、対応するアルデヒド体(**10**)を94%の収率で得た。**10**を萩原の方法¹⁰⁾に従ってメタノール中、4%水酸化ナトリウムで処理し、**11**を87%の収率で得た。**11**はメタノール中20%塩酸と加熱して**1**に導いた(収率91%)。合成した**1**の構造は標品^{2e)}との混融試験および各種スペクトルデータを比較することにより確認した。

実験の部

融点は柳本微量融点測定装置によって測定した未補正值である。IRスペクトルは日立215回折格子分光光度計を、UVスペクトルは日立EPS-3T分光光度計を使用して測定した。¹H-NMRスペクトルはVarian HA-100 (100 MHz)を用いて測定し、chemical shiftはtetramethylsilaneを内部基準とした δ 値(ppm)で示した。また多重線の表示の略号はs (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad)を用いた。MSスペクトルは日立RMU-6D型二重収斂式質量分析計を用い直接挿入方式で測定した。

3β,17β-Diacetoxy-16β-ethyl-19-hydroxyandrost-5-ene (4) ^{3a,e)} 17.0 gをピリジン70 mlに溶かし、この溶液に無水酢酸20 mlを加えて70°Cで3時間攪拌。放冷後、反応液を5% NaHCO₃水溶液300 ml中に注ぎ、析出し

た結晶を濾取, 水洗, 乾燥し, エーテルから再結晶して mp 144—145°C の無色針状晶 (4) 17.1 g (90%) を得た. *Anal.* Calcd $C_{25}H_{38}O_4$: C, 74.59; H, 9.52. Found: C, 74.47; H, 9.73. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1730 (OAc). MS m/z : 402 $[M^+]$, 360.

3 β ,17 β -Diacetoxy-5 α -chloro-16 β -ethylandrostan-6 β -ol (5) 4 6.0 g をエーテル 100 ml に溶かし, この溶液にクロル石灰 10 g, 水 100 ml を加えて室温で 5 分間攪拌. ついで酢酸 7 ml を少量ずつ加えて室温で 30 分間攪拌. 反応液にエーテル 100 ml を加えて生成物を抽出. 有機層は水洗, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, ベンゼン-エーテル (10 : 1) で溶出される画分より得られた結晶をエーテルから再結晶して mp 170—172°C の無色針状晶 (5) 4.75 g (70%) を得た. *Anal.* Calcd $C_{25}H_{38}ClO_6$: C, 65.99; H, 8.64. Found: C, 65.73; H, 8.71. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3500 (OH), 1720 (OAc). 1H -NMR (in $CDCl_3$) δ : 0.82 (3H, s, 13- CH_3), 1.32 (3H, s, 10- CH_3), 2.07, 2.10 (each 3H, s, OAc), 2.65 (1H, s, OH), 3.95 (1H, t, $J=1.5$ Hz, 6 α -H), 4.66 (1H, d, $J=10$ Hz, 17 α -H), 5.4 (1H, m, 3 α -H). MS m/z : 454, 456 $[M^+]$, 412.

3 β ,17 β -Diacetoxy-5 α -chloro-16 β -ethyl-6 β ,19-oxidoandrostane (6) 5 5.0 g, 四酢酸鉛 14 g, ヨウ素 4 g を乾燥ベンゼン 140 ml 中に加え, 攪拌下 16 時間還流. 放冷後不溶物を濾別. 濾液に 10% KI 水溶液 200 ml を加え室温で 10 分間攪拌. ついで 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液 200 ml を加え 30 分間攪拌. 反応液にベンゼン 200 ml を加え生成物を抽出. ベンゼン層は水洗, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去. 残渣にエーテルを加え析出した結晶を濾取. エーテルから再結晶して mp 220—223°C の無色針状晶 (6) 4.8 g (96%) を得た. *Anal.* Calcd $C_{25}H_{37}ClO_6$: C, 66.28; H, 8.23. Found: C, 66.11; H, 8.44. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1715 (OAc). 1H -NMR (in $CDCl_3$) δ : 0.82 (3H, s, 13- CH_3), 2.01, 2.05 (each 3H, s, OAc), 3.86 (1H, br s, 6 α -H), 3.87, 4.00 (each 1H, d, $J=8$ Hz, $-CH_2O-$), 4.70 (1H, d, $J=10$ Hz, 17 α -H), 5.1 (1H, m, 3 α -H). MS m/z : 452, 454 $[M^+]$, 410.

17 β -Acetoxy-5 α -chloro-16 β -ethyl-6 β ,19-oxidoandrost-3 β -ol (7) 6 5.0 g をメタノール 200 ml に溶かし, この溶液に 1 N メタノール性 KOH 溶液 100 ml を加え氷冷下 5 時間攪拌. 反応液を水 400 ml 中に注ぎ析出した結晶を濾取, 水洗, 乾燥後エーテルから再結晶して mp 198—200°C の無色針状晶 (7) 4.4 g (97%) を得た. *Anal.* Calcd $C_{25}H_{35}ClO_4$: C, 67.21; H, 8.58. Found: C, 67.36; H, 8.70. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3400 (OH), 1715 (OAc). 1H -NMR (in $CDCl_3$) δ : 0.83 (3H, s, 13- CH_3), 2.07 (3H, s, OAc), 2.35 (1H, s, OH), 3.85, 4.00 (each 1H, d, $J=8$ Hz, $-CH_2O-$), 3.86 (1H, br s, 6 α -H), 3.7—4.0 (1H, m, 3 α -H), 4.70 (1H, d, $J=10$ Hz, 17 α -H). MS m/z : 410, 412 $[M^+]$, 392, 368.

17 β -Acetoxy-16 β -ethyl-6 β ,19-oxidoandrost-4-en-3-one (8) 7 4.0 g をピリジン 50 ml に溶かし, この溶液に氷冷下ピリジン-無水クロム酸錯体を加え 1 時間攪拌. ついで 10 時間室温で攪拌したのち, 反応液を氷水 300 ml 中に注ぎ生成物をエーテルで抽出. エーテル層は水洗, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, ベンゼン-エーテル (10 : 1) で溶出される画分から無色油状物 (8) 3.2 g (88%) を得た. IR $\nu_{\max}^{Neat}$ cm^{-1} : 1715 (OAc), 1660 (4-en-3-one). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (ϵ): 239 (17500). 1H -NMR (in $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, s, 13- CH_3), 2.06 (3H, s, OAc), 3.50, 4.22 (each 1H, d, $J=8$ Hz, $-CH_2O-$), 4.70 (1H, q, $J=8$ Hz, 3 Hz, 6 α -H), 4.72 (1H, d, $J=10$ Hz, 17 α -H), 5.80 (1H, s, 4-H). MS m/z : 372 $[M^+]$, $C_{22}H_{32}O_4$: $M=372$], 330.

17 β -Acetoxy-16 β -ethyl-19-hydroxyandrost-4-en-3-one (9) 8 3.0 g, 塩酸で活性化した亜鉛末 7 g を酢酸 30 ml 中に加え 90°C で 10 分間攪拌. 放冷後亜鉛を濾別し, 濾液を減圧下濃縮. 残渣に少量のエーテルを加え析出した結晶を濾取. エーテルから再結晶して mp 155—156°C の無色針状晶 (9) 2.42 g (80%) を得た. *Anal.* Calcd $C_{23}H_{34}O_4$: C, 73.76; H, 9.15. Found: C, 73.79; H, 9.27. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3300 (OH), 1720 (OAc), 1650 (4-en-3-one). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (ϵ): 242 (18000). 1H -NMR (in $CDCl_3$) δ : 0.87 (3H, s, 13- CH_3), 2.02 (3H, s, OAc), 2.30 (1H, s, OH), 3.90, 4.13 (each 1H, d, $J=11$ Hz, $-CH_2OH$), 4.70 (1H, d, $J=10$ Hz, 17 α -H), 5.80 (1H, s, 4-H). MS m/z : 374 $[M^+]$, 356.

17 β -Acetoxy-16 β -ethylandro-4-en-3,19-dione (10) 9 1.85 g をジクロロメタン 100 ml に溶かし, この溶液に PCC 1.6 g を加え室温で 30 分間攪拌. 不溶物を濾別し濾液を濃縮乾固. 残渣に少量のエーテルを加え析出した結晶を濾取. エーテル-*n*-ヘキサン (1 : 1) から再結晶して mp 108—109°C の無色針状晶 (10) 1.73 g (94%) を得た. *Anal.* Calcd $C_{23}H_{32}O_4$: C, 74.16; H, 8.66. Found: C, 74.14; H, 8.64. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1730 (OAc), 1720 (CHO), 1680, 1620 (4-en-3-one). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (ϵ): 247 (17500). 1H -NMR (in $CDCl_3$) δ : 0.80 (3H, s, 13- CH_3), 2.07 (3H, s, OAc), 4.68 (1H, d, $J=10$ Hz, 17 α -H), 5.95 (1H, s, 4-H), 9.92 (1H, s, CHO). MS m/z : 372 $[M^+]$, 344, 330.

17 β -Acetoxy-16 β -ethylestr-4-en-3-one (11) 10 1.2 g を 4% NaOH のメタノール溶液 20 ml 中に加え, 5°C

で30分間攪拌。反応液に氷水150 mlを加え析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後エーテル-*n*-ヘキサン(1:1)から再結晶して mp 138—140°C (Lit.^{2d)} mp 138—140°C) の無色針状晶 (**11**) 0.97 g (87%) を得た。本品は標品^{2d)}と混融して融点降下を認めず。Anal. Calcd C₂₂H₃₂O₃: C, 76.70; H, 9.36. Found: C, 76.44; H, 9.28. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1730 (OAc), 1670, 1620 (4-en-3-one). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 240 (17000). ¹H-NMR (in CDCl₃) δ : 0.85 (3H, t, *J*=7 Hz, CH₃CH₂-), 0.86 (3H, s, 13-CH₃), 2.05 (3H, s, OAc), 4.67 (1H, d, *J*=10 Hz, 17 α -H), 5.79 (1H, s, 4-H). MS *m/z*: 344 [M⁺], 285.

16 β -Ethyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one (1) **11** 4.3 g をメタノール 30 ml に溶かし、この溶液に 20% 塩酸 5 ml を加え水浴上 (97°C) で1時間加熱攪拌。放冷後反応液を氷水 100 ml 中に注ぎ析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後エーテルから再結晶して mp 151—153°C (Lit.^{2e)} mp 152—153°C) の無色針状晶 (**1**) 3.4 g (91%) を得た。本品は標品^{2e)}と混融して融点降下を認めず。Anal. Calcd C₂₀H₃₀O₂: C, 79.42; H, 10.00. Found: C, 79.46; H, 10.02. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3450 (OH), 1660, 1620 (4-en-3-one). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 240 (17200). ¹H-NMR (in CDCl₃) δ : 0.77 (3H, s, 13-CH₃), 0.88 (3H, t, *J*=7 Hz, CH₃CH₂-), 3.64 (1H, d, *J*=9 Hz, 17 α -H), 5.80 (1H, s, 4-H). MS *m/z*: 302 [M⁺], 284.

謝辞 本研究を通して適切な御指示と御鞭撻を賜った専務取締役 大村栄之助博士、取締役中央研究所長 森田 桂博士に深謝致します。

引用文献および注

- 1) a) G. Goto, K. Yoshioka, K. Hiraga, T. Miki, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1393 (1973); b) K. Hiraga, T. Asako, T. Miki, *ibid.*, **13**, 1294 (1965); c) R. Nakayama, M. Masuoka, K. Hiraga, T. Miki, *Acta Endocr. (Kbh.)*, **92**, Suppl. 229, 100 (1979).
- 2) a) G. Goto, K. Yoshioka, K. Hiraga, *Tetrahedron*, **30**, 2107 (1974); b) K. Yoshioka, G. Goto, H. Mabuchi, K. Hiraga, T. Miki, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3203 (1975); c) G. Goto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 186 (1977); d) G. Goto, K. Yoshioka, K. Hiraga, T. Miki, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1295 (1977); e) G. Goto, K. Yoshioka, K. Hiraga, M. Masuoka, R. Nakayama, T. Miki, *ibid.*, **26**, 1718 (1978).
- 3) 増岡通夫, 正木恒男, 中山 亮, 日内分泌誌, **47**, 753 (1972); 山崎 巖, 堀 龍彦, 木村義昭, 中山 亮, *ibid.*, **47**, 754 (1972); M. Masuoka, T. Masaki, I. Yamazaki, T. Hori, R. Nakayama, *Acta Endocr. (Kbh.)*, **92**, Suppl. 229, 36 (1979); R. Nakayama, M. Masuoka, T. Masaki, K. Shimamoto, *ibid.*, **92**, Suppl. 229, 2 (1979).
- 4) 吉田 修, 岡田謙一郎, 志田圭三, 近藤 厚, 齊藤 泰, 辻 一郎, 熊本悦明, 折笠精一, 島崎 淳, 三矢英輔, 黒田恭一, 大森弘之, 仁平寛巳, 百瀬俊郎, 佐久間 昭, 泌尿紀要, **25**, 1077 (1979); 勝見哲郎, 北川清隆, 黒田恭一, *ibid.*, **25**, 509 (1979); 澤村良勝, 三浦一陽, 柳下次雄, 田島政晴, 安藤 弘, *ibid.*, **25**, 621 (1979); 澤村良勝, 村上憲彦, 深澤 潔, 中山孝一, 安藤 弘, *ibid.*, **26**, 215 (1980); 志田圭三, 吉田 修, 岡田謙一郎, 近藤 厚, 中野信吾, 島崎 淳, 黒田恭一, 新島端夫, 大森弘之, 仁平寛巳, 瀬戸輝一, *ibid.*, **26**, 353 (1980); 友吉唯夫, 岡田謙一郎, 吉田 修, 沢田真治, 川路尚徳, *ibid.*, **26**, 471 (1980); R. Nakayama, K. Hiraga, T. Miki, "Hormone Antagonists," Walter de Gruyter Co., Berlin, 1980, p. 269.
- 5) H. Uberwasser, K. Heusler, J. Kalvada, Ch. Meyster, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 344 (1963).
- 6) J. F. Bagel, P. F. Morand, R. Gaudry, *J. Org. Chem.*, **28**, 1207 (1963).
- 7) K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meyster, H. Uberwasser, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Experientia*, **18**, 4641 (1962).
- 8) A. S. Meyer, *Experientia*, **11**, 99 (1955).
- 9) E. J. Corey, J. W. Saggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647.
- 10) 萩原彦一, 薬誌, **80**, 1675 (1960).