UDC 547.92

48. 西川正元, 野口俊作: ステロイドの研究 (第 6 報*)

9 α -Bromo-11 β -hydroxyprogesterone の脱臭素反応¹⁾Masamoto Nishikawa and Shunsaku Noguchi: Steroids. VI. Debromination of 9 α -Bromo-11 β -hydroxyprogesterone.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

Attempt was made to synthesize 11 β -hydroxyprogesterone (Va) from 11 α -hydroxyprogesterone (Ia) by the route indicated in Chart 1. The intermediate, 9 α -bromo-11 β -hydroxyprogesterone (IVa), was debrominated by copper-plated zinc and ethanol, palladium-carbon, or Raney nickel, but the objective (Va) was not obtained. Reduction of (IVa) with copper-plated zinc and ethanol afforded (IIIa) and a small amount of (Va), while that with palladium-carbon gave (VI). It is rather interesting that the Raney nickel treatment of (IVa) resulted in the formation of 11-oxoprogesterone (VII).

(Received September 18, 1957)

ステロイド類に *Rhizopus* 属または *Aspergillus* 属の菌種を作用させると極めて容易に 11 α 位へ水酸基が導入されるが, 17 α -hydroxydesoxycorticosterone にこの方法を応用²⁾ して得られる 11-*epi*-hydrocortisone (Ic) は cortisone あるいは hydrocortisone (Vc) の合成中間体として重要視されている。Fried^{3,4)} は 11-*epi*-hydrocortisone acetate (Ib) から hydrocortisone acetate (Vb) を得るため Chart. 1 に示すような合成法を試みたが, (IVb) から (Vb) への脱臭素反応が極めて困難で数種の方法を試みていずれも満足な結果を得ていない。著者等は Fried 等の報告にならない 11 α -hydroxyprogesterone (Ia) から 11 β -hydroxyprogesterone (Va) の合成を企て, 特に 9 α 位臭素の還元反応について二, 三検討を試みた。

まず Fried⁵⁾, Rosenkranz 等⁶⁾ と同様に (Ia) にピリジン中 tosyl chloride を作用させて (IIa) とした。本品を Rosenkranz 等はコリジンで脱トシル化しているが, 著者等はピリジンと煮沸して好収率で (IIIa) を得た。

* 第 5 報: 西川, 野口, 長谷川, 坂野: 本誌 76, 383(1956).

** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 第 77 回日本薬学会年会発表 (1957).

2) a) *Rhizopus* 属—D.H. Peterson, et al.: J. Am. Chem. Soc. **75**, 412(1953). b) *Aspergillus* 属—J. Fried, et al.: Ibid. **74**, 3962(1952); J. Fried, et al.: "Recent Progress in Hormone Research" (Academic Press Inc., New York, N. Y.,) Vol. XI, 149(1954).3) J. Fried, E.F. Sabo: J. Am. Chem. Soc. **75**, 2273(1953).4) J. Fried, E.F. Sabo: Ibid. **79**, 1130(1957). 5) J. Fried: 特許出願公告 昭 31-7835.6) G. Rosenkranz, O. Mancera, F. Sondheimer: J. Am. Chem. Soc. **76**, 2227(1954).

つぎにジオキササン中 N-bromoacetamide を反応させて 9 α -bromo-11 β -hydroxyprogesterone(IVa)^{7,8)} へ導いた。以上の方法で得た (IVa) の 9 α 位臭素を還元することにより目的の 11 β -hydroxyprogesterone (Va) が得られるのであるが、Fried 等は本反応を (IVb) について亜鉛-アルコール、亜鉛-酢酸、ラネーニッケル、塩化第一クロム、ヨウ化カリウムなどで行った。しかし目的の (Vb) が得られたのは亜鉛-アルコールによる場合のみで、しかもこの場合 (Vb) の収率は極めて悪く大部分は 9(11)-dehydro 体 (IIIb) が生成した。その後 Barkley 等⁹⁾ も (IVb) を銅鍍金亜鉛-アルコールで脱臭素して (Vb) を得たことを報告しているが、その収率には全くふれていないところから結果は好ましくなかつたものと思われる。

著者等は (IVa) の脱臭素に際しまずこの銅鍍金亜鉛-アルコールを試みたが、反応結果は (IVb) の場合と大体同じで (Va) の生成を少量認めたが大部分は 9(11)-dehydro 体 (IIIa) で、(Va) を得る目的には適さないことがわかつた。つぎにパラジウム炭による接触還元を試みた。この際水素は 2 mol 吸収されて臭素を含まない mp 140~142° の結晶 (VI) が得られ、赤外吸収スペクトルでは水酸基の存在と 4-5 位二重結合の消失が認められた。本品は (IVa) の 9 α 位臭素が還元されると共に 4-5 位二重結合が飽和されたと思われる、この場合主とし

て allo 系のものが生成したと推定される¹⁰⁾。以上のようにパラジウムによる還元により 9 α 位臭素の還元反応は円滑に進行するが、同時に 4-5 位二重結合の水素添加が起り目的の (Va) を得ることができない。そこで 4-5 位二重結合の還元を防止するためピリジンの存在下に水素気流中ラネーニッケルによる脱臭素反応を試みた。反応生成物をペーパークロマトグラフィー¹¹⁾ (以下 PPC と略記) で検索したところ二つの物質の生成が認められ、一つは Rf 値などから 9(11)-dehydro 体 (IIIa) と推定した。他の一つはペーパー上の展開像の大きさから反応生成物の過半量を占めるものであり、その Rf 値は 11-oxoprogesterone (VII) の Rf 値とよく一致した。(VII) の生成は予期に反するもので著者等はむしろ 9,11-epoxide の生成⁸⁾ を予想したが、これの生成は認められなかつた。(VII) の生成を確認するため反応生成物にヒドロキシルアミンを作用させてオキシムに誘導したが、これの赤外吸収スペクトル (nujol) は 5.88 μ にケトンの吸収を示し、オキシム化されないケトンすなわち 11-ケトンの存在が推定される。さらに別途に作った (VII) のジオキシムの赤外吸収スペクトルともよく一致した。ラネーニッケルにより目的の (Va) は得られなかつたが (IVa) から (VII) が生成したことは興味ある結果と思われる。

7) J. Fried, J. E. Herz, E. F. Sabo, A. Borman, F. M. Singer, P. Numerof : J. Am. Chem. Soc. **77**, 1068(1955).

8) J. Fried : 特許出願公告 昭 31-7924.

9) L. B. Barkley, M. W. Farrar, W. S. Knowles, H. Raffelson : J. Am. Chem. Soc. **76**, 5017(1954).

10) J. Pataki, G. Rosenkranz, C. Djerassi : J. Biol. Chem. **195**, 751(1952).

11) プロピレングリコール・ヘキササンまたはプロピレングリコール・トルエン。東洋汙紙 No. 131.

本研究に当り御指導御鞭撻を賜わった研究所長桑田 智博士, 第一部長松川泰三博士に深謝する。さらに原料の調製その他について種々御協力をいただいた醗酵研究所長谷川武治主任研究員ならびに坂野, 高橋両氏, 元素分析の労をとられた菅, 鈴木, 塚本, 柏木その他の諸氏, また理化学的測定を担当していただいた神尾, 島, 仲町その他の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

11 α -Hydroxyprogesterone *p*-toluenesulfonate (IIa) (Ia) 1.9 g, ピリジン 19 cc の溶液へ tosyl chloride 2.0 g を加え 4 日間室温放置後水中へ注ぎ析出結晶を濾取, 水洗。粗結晶はベンゼンに溶かしアルミナでクロマトグラフィーを行う。ベンゼン溶出部から (IIa) 2.0 g (72%) を得。mp 150~152°(decomp)。ベンゼン・エーテルから再結晶, mp 155°(decomp)。 $[\alpha]_D^{18}$: +121°(CHCl₃)。U. V. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 230 m μ (log ϵ 4.35)。C₂₅H₃₆O₅S 計算値 C 69.39, H 7.49, S 6.62, 実験値 C 69.12, H 7.20, S 6.91。

9(11)-Dehydropregesterone (IIIa) (IIa) 1.5 g, ピリジン 30 cc の溶液を 2 時間還流, 冷後水中へ注ぎ析出結晶を濾取, 水洗。粗結晶はベンゼンに溶かし 20 g のアルミナでクロマトグラフィーを行う。ベンゼン溶出部から (IIIa) 0.8 g (83%) を得。mp 130~132°。アセトン・ヘキサンから再結晶, mp 133~135°。 $[\alpha]_D^{18}$: +147°(アセトン)。U. V. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 240 m μ (log ϵ 4.18)。C₂₁H₂₈O₂ 計算値 C 80.73, H 9.03, 実験値 C 80.80, H 9.05。

9 α -Bromo-11 β -hydroxyprogesterone (IVa) (IIIa) 510 mg, ジオキサン 17 cc の溶液へ 3% 過塩素酸溶液 7 cc, N-bromoacetamide 270 mg を加え, 5 時間放置後水中へ注ぎ析出結晶を濾取, 水洗。粗 (IVa) 480 mg (72%) を得。mp 約 140°(decomp)。アセトン・エーテルから再結晶, mp 151°(decomp)。 $[\alpha]_D^{20}$: +192°(CHCl₃)。U. V. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 243 m μ (log ϵ 4.18)。C₂₁H₂₉O₃Br 計算値 C 61.62, H 7.14, 実験値 C 61.57, H 7.09。

9 α -Bromo-11 β -hydroxyprogesterone (IVa) の脱臭素反応 (a) 銅鍍金亜鉛-アルコールによる還元: (IVa) 100 mg, メタノール 25 cc, 水 25 cc の溶液へ 5% 硫酸銅溶液 1 cc および亜鉛末 2 g を加え室温でかきまぜる。2 時間後亜鉛末は濾別, 濾液を減圧下に濃縮後酢酸エステルに転溶, 水洗, 脱水, 留去。油状残留物を得。ハロゲン試験陰性。PPC⁽¹⁾ により (IIIa), (Va) などの混合物と推定。

(b) パラジウム炭による接触還元: (IVa) 500 mg, メタノール 50 cc, 5% パラジウム炭 300 mg, 酢酸アンモニウム 300 mg の混合物を水素気流中接触還元, 触媒を濾別, 濾液は減圧下に濃縮後冷水を加える。少量の油状物析出, 酢酸エステルで抽出, 水洗, 脱水, 留去。油状物残留。ハロゲン試験陰性。残留物はベンゼンに溶かしアルミナクロマトグラフィー処理, mp 140~142° の結晶 (VI) 50 mg を得。C₂₁H₃₂O₃ 計算値 C 75.86, H 9.70, 実験値 C 76.03, H 9.20。

(c) ラネーニッケルとの反応: (IVa) 100 mg, メタノール 30 cc, ラネーニッケル約 500 mg, ピリジン 0.05 cc, 酢酸 0.05 cc の混合物を水素気流中 1 時間ふりまぜ, 触媒を濾別, 濾液は減圧下に濃縮後, 冷水を加える。析出物はメチレンクロリドで抽出, 水洗, 脱水, 留去。残留物は PPC により (IIIa), (VII) などの混合物と判明。一部はそのまま常法通りヒドロキシルアミンと反応。(VII) のジオキシムを主体とするものを得。I. R. $\lambda_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3.08, 5.88, 6.12 μ 。

11-Oxoprogesterone (VII) 3,20-dioxime ヒドロキシルアミン塩酸塩 150 mg, 酢酸ナトリウム 150 mg, 水 2 cc の溶液へエタノール 10 cc を加え析出する食塩は濾別後, (VII) 50 mg を加える。30 分還流し減圧下に濃縮後, 水を加え, 析出結晶を濾取, 水洗。エタノールから再結晶。mp 215°(decomp)。I. R. $\lambda_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3.08, 5.88, 6.12 μ 。C₂₁H₃₀O₃N₂ 計算値 N 7.82, 実験値 N 7.45。

武田薬品工業株式会社研究所