UDC 547.92.07

72. 森 弘, 安田喜久男: Steroid 化合物の研究 (第2報^{*1}) 16-Oxygenated Steroid に関する研究 その2 16 α -Methyl-16 β ,17 β -dihydroxysteroid の合成

Hiromu Mori and Kikuo Yasuda: Studies on Steroidal Compounds. II. Studies on 16-Oxygenated Steroids. (2). Syntheses of 16 α -Methyl-16 β ,17 β -dihydroxysteroids.

(Research Laboratory, Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.^{*2})

Grignard reaction of 16-oxoestradiol 3-methyl ether (Ia) with methylmagnesium iodide gave 16 α -methyl-3-methoxy-1,3,5(10)-estratriene-16 β ,17 β -diol (IIa), which formed 16,17-acetonide (IIIa) by the action of acetone and hydrogen chloride. Hydrolysis of (IIIa) with hydrochloric acid in dioxane reverted it to (IIa). Similarly, 16-oxoestradiol diacetate (Ic) afforded the glycol (IIc) and its 16,17-acetonide (IIIc), and 3 β ,17 β -diacetoxy-5-androsten-16-one (IV) formed the glycol (V) and its 16,17-acetonide (VI).

(Received July 20, 1959)

さきに著者等が寄書¹⁾として報告した 16 α -methyl-16 β ,17 β -dihydroxysteroid の合成に関して詳細を報告する。

16-oxoestradiol 3-methyl ether (Ia) のエーテル懸濁液に CH₃MgI のエーテル溶液を氷冷しつつ滴下し、室温で2時間攪拌後以下常法によつて処理して高収率 (80~90%) で mp 173.5~175° の 16-methyl-16 β ,17 β -diol 体 (IIa) を得た。なお 16-oxoestradiol 3-methyl ether (Ia) は Huffman²⁾ および Butenandt 等³⁾ の方法によつて合成した。C₍₁₆₎-carbonyl 基にグリニャール試薬が付加する際、 α 面から試薬が攻撃する⁴⁾ことが予想される。すなわち (IIa) は 16 α -methyl-16 β ,17 β -diol の構造を有するものと思われるが、(IIa) が 16,17-acetonide を形成することによりこのことが立証された。(IIa) の乾燥アセトン溶液に塩化水素飽和アセトンを加え一夜放置すると 16,17-acetonide (IIIa) を生成し、これをジオキサン中塩酸で加水分解すると (IIa) にもどる。したがつて C₍₁₆₎ 水酸基は C₍₁₇₎ 水酸基に対して *cis* であり、C₍₁₇₎ 水酸基は β 配位であることが Huffman 等⁵⁾によつて示されているので (IIa) の構造は 16 α -methyl-3-methoxy-1,3,5(10)-estratriene-16 β ,17 β -diol (IIa) で示される。

Huffman 等⁵⁾は 3-methoxy-5-androstene-16 β ,17 β -diol 16,17-acetonide (VIII) をエタノール溶液中で燐酸と還流することにより加水分解して 3-methoxy-5-androstene-16 β ,17 β -diol を得ているが、16,17-acetonide (IIIa) ではこの条件で原料回収に終り、上述の如くより強烈な反応条件で初めて加水分解され glycol (IIa) を与える。(VIII) は *sec-sec*-diol の acetonide であるのに反し、(IIIa) は *sec-tert*-diol の acetonide であるため立体障害に差を生じ加水分解に際しこのような差が見られるものと考えられる。17-acetate (Ib) についてグリニャール反応を行なつても同様の結果を得るが、反応温度が室温を越えると副反応のため収率が下る。すなわち 17-acetate (Ib) をエーテルの還流温度で反応せしめると (IIa) 以外に母液から mp 97~98°, C₂₁H₃₀O₂ の分子式をもつと思われる構造不明の物質が得られる。恐らく 3-methoxy-16 ξ ,17 ξ -dimethyl-1,3,5(10)-estratriene-17 ξ -ol (VII) ではないかと思われる。

同様の反応を 16-oxoestradiol diacetate (Ic) および 3 β ,17 β -diacetoxy-5-androsten-16-one (IV) について行なつて同様の結果を得た。なお (Ic) および (IV) の合成は Huffman 等⁶⁾ および Stodola 等⁷⁾の方法によつ

*1 第1報: 本誌 73, 813(1958).

*2 Shimosakunobe, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken.

1) 森, 安田, 和田: 本誌 73, 813(1958).

2) M. N. Huffman: J. Biol. Chem. 169, 167(1947).

3) A. Butenandt, E. L. Schäffler: Z. Naturforschung 1, 82(1946).

4) M. N. Huffman, H. H. Darby: J. Am. Chem. Soc. 66, 150(1944); M. N. Huffman, M. H. Lott: J. Biol. Chem. 213, 343(1955).

5) M. N. Huffman, M. H. Lott: J. Am. Chem. Soc. 71, 719(1949).

6) M. N. Huffman, M. H. Lott: J. Biol. Chem. 172, 325(1948).

7) F. H. Stodola, E. C. Kendall, B. F. McKenzie: J. Org. Chem. 6, 841(1941).

た。すなわち (Ic) からは mp 250~253° の glycol (IIc), mp 201~203° の acetonide (IIIc) を, また (IV) からは mp 236~242° の glycol (V), mp 148~151° の acetonide (VI) を得た。(IIc) および (V) は再結晶を重ねても融点に幅があるが, 元素分析値が一致すること, 融点の sharp な acetonide を加水分解して得た glycol (IIc) および (V) もまた融点に幅のあることおよびペーパークロマトグラフィー (PPC) の結果によつて不純物を含むためではないことを明らかにした。(IIc) は methylene chloride-formamide system⁹⁾, (V) は ligroin-propylene glycol system⁹⁾ によつて PPC を行ない, いずれも 1 spot を与えるのみであつた。

著者等がこの実験を終えた頃 glycol (IIa) が SC-6924 または Manvene の名で臨床試験に供され¹⁰⁾, 時を同じくして合成されていたことを知つた。glycol (IIa) は粥状動脈硬化症治療薬となり得ることを知つたので, 安藤等¹¹⁾ はこの化合物について cholesterol 飼養ウサギを用い, 血中 cholesterol におよぼす影響を調べ, 血中 cholesterol の上昇度が抑制されることを明らかにした。

実 験 の 部^{*3}

16 α -Methyl-3-methoxy-1,3,5(10)-estratriene-16 β ,17 β -diol (IIa) 16-oxoestradiol 3-methyl ether (Ia) (mp 167~169°) 3.0 g を乾燥 Et₂O 100 cc に懸濁させた液に MeMgI Et₂O 溶液 (Mg 4.0 g, MeI 10.5 cc, Et₂O 105 cc) を氷冷しながら 10° 以下に保ち約 30 min で滴下し, 室温で 2 hr 攪拌。反応の初めに黄白色物質が析出するが次第に溶解し反応終了時には完全に溶解する。水を加えてグリニャール試薬を分解後, 10% HCl を加えて Et₂O 抽出, 10% HCl, 5% Na₂CO₃, dil Na₂S₂O₃ 溶液, 水の順でよく洗い, Na₂SO₄ 乾燥, Et₂O 留去。残渣を AcOEt より再結晶。無色柱状晶, mp 170~173°。収量 2.79 g (88.3%)。さらに AcOEt より再結晶。mp

8) L. R. Axelrod: J. Biol. Chem. **201**, 59(1953).

9) K. Savad: Federation Proc. **11**, 281(1952).

10) F. W. Davis, et al.: Am. J. Med. Sci. **235**, 50(1958).

11) 安藤, 飯田, 森, 安田: 第 32 回日本内分泌総会 (1959 年 2 月)。

*3 融点はすべて未補正。

173.5~175°. $[\alpha]_D^{30}$: +77.0° ($c=0.64$, ジオキサン). $C_{20}H_{28}O_3$ 計算値 C 75.91, H 8.92, 実験値 C 75.71, H 8.68.

17-acetate (Ib) 6.23 g を乾燥 Et_2O 400 cc にとかし $MeMgI$ Et_2O 溶液 (Mg 8.4 g, MeI 21.8 cc, Et_2O 218 cc) を 1 hr を要して室温で滴下, 1 hr 還流, 一夜放置後さらに 4 hr 還流. 以下前と同様に操作. (IIa) 1.33 g, mp 165~174°. 母液を Al_2O_3 によるクロマトグラフィーにかけベンゼン溶出部から構造不明の物質 800 mg を得. 無色針状晶, mp 97~98°. $C_{21}H_{30}O_2$ 計算値 C 80.21, H 9.62, 実験値 C 80.15, H 9.96. ベンゼンで溶出後 5% $MeOH$ -ベンゼン混液で溶出し (IIa) 550 mg, mp 168~173° を得.

16 α -Methyl-3-methoxy-1,3,5(10)-estratriene-16 β ,17 β -diol 16,17-acetonide (IIIa) (IIa) 300 mg を乾燥 Me_2CO 30 cc に溶解し乾燥 HCl ガスを飽和した Me_2CO 9 cc を加え, 室温で 15 min 攪拌後一夜放置. 3% Na_2CO_3 300 cc 中にあげ 0~5° で一夜放置した後汙別, 水洗, 乾燥. $MeOH$ より再結晶. 無色針状晶, mp 134~136°. 収量 320 mg (94.6%). さらに $MeOH$ より再結晶, mp 137~138°. $C_{23}H_{32}O_3$ 計算値 C 77.49, H 9.05, 実験値 C 77.28, H 9.18.

16,17-Acetonide (IIIa) の加水分解 16,17-acetonide (IIIa) 50 mg をジオキサン 3.5 cc に溶解し 2% HCl 3.5 cc を加えて 2.5 hr 還流. 水中にあげ汉別, 水洗, 乾燥. $AcOEt$ より再結晶. 無色柱状晶, mp 167~173°. 収量 35 mg (78.9%). さらに $AcOEt$ より再結晶. mp 171~175°. (IIa) と混融して融点降下を認めず.

16 α -Methyl-1,3,5(10)-estratriene-3,16 β ,17 β -triol (IIc) 16-oxoestradiol diacetate (Ic)⁵⁾ (mp 135~140°) 1.0 g を乾燥 Et_2O 70 cc に溶解し $MeMgI$ Et_2O 溶液 (Mg 0.9 g, MeI 2.4 cc, Et_2O 20 cc) を約 40 min を要し室温で滴下. 5 hr 還流後 Et_2O 留去. 水を加えてグリニャール試薬を分解, 10% HCl を加えて汉別, 10% HCl , 水の順でよく洗い乾燥. 乾燥重量 860 mg. 乾燥物を $EtOH$ 50 cc, $AcOH$ 5 cc にとかし Girard 試薬 T 500 mg を加えて 1 hr 還流. 5% Na_2CO_3 にあげ pH 6.7 とし析出物を汉別, 水洗, 乾燥. $MeOH$ より再結晶. 無色粉状結晶, mp 250~253°, $[\alpha]_D^{30}$: +67.0° ($c=1.00$, ジオキサン). 収量 450 mg (55.1%). $C_{19}H_{26}O_3$ 計算値 C 75.46, H 8.67, 実験値 C 75.34, H 8.71.

16 α -Methyl-1,3,5(10)-estratriene-3,16 β ,17 β -triol 16,17-acetonide (IIIc) (IIc) 200 mg を (IIa) の場合と同様に処理. 無色針状晶, mp 193~198°. 収量 220 mg (88.3%). aq $MeOH$ より再結晶. mp 201~203°. $C_{22}H_{30}O_3$ 計算値 C 77.15, H 8.83, 実験値 C 76.76, H 8.86.

16,17-Acetonide (IIIc) の加水分解 16,17-acetonide (IIIc) 200 mg を (IIIa) と同様に処理. mp 246~253°. 収量 100 mg (56.6%). (IIa) と混融して融点降下を認めず.

16 α -Methyl-5-androstene-3 β ,16 β ,17 β -triol (V) 3 β ,17 β -diacetoxy-5-androsten-16-one (IV)⁵⁾ (mp 125~128°) 1.5 g を乾燥 Et_2O 50 cc にとかし $MeMgI$ Et_2O 溶液 (Mg 1.4 g, MeI 3.5 cc, Et_2O 40 cc) を約 15 min で滴下. 3 hr 還流後 (IIc) と同様に処理. $MeOH$ より再結晶. 無色葉状晶, mp 232~242°. 収量 670 mg (50.3%). さらに $MeOH$ より再結晶. mp 236~242°, $[\alpha]_D^{30}$: -58.5°. $C_{20}H_{32}O_3$ 計算値 C 74.96, H 10.07, 実験値 C 75.11, H 10.24.

16 α -Methyl-5-androstene-3 β ,16 β ,17 β -triol 16,17-acetonide (VI) (V) 270 mg を (IIIa) と同様に処理. 無色針状晶, mp 145~150°. 収量 170 mg (56.0%). aq $MeOH$ より再結晶. mp 148~151°. $C_{23}H_{36}O_3$ 計算値 C 76.62, H 10.07, 実験値 C 76.55, H 10.37.

16,17-Acetonide (VI) の加水分解 16,17-acetonide (VI) 200 mg を (IIIa) と同様に処理. mp 231~242°. 収量 70 mg (39.4%). (V) と混融して融点降下を認めず.

本研究に当り終始御懇篤な御指導を頂いた研究部長新延信吉博士に深謝し, 発表を許可された社長山口栄一博士, 常務取締役早津清二博士, 製造部長上野福寿博士, 同次長田島博明氏に深謝する. 本研究に協力された福島慶子氏に謝意を表する.