終わりに臨みトリテルペン類のサンプルを恵与された嶋田玄彌, 嶋野 武, 塚本起夫, T. Reichstein, C. Djerassi の各位に深謝します。また, 元素分析を担当された当大学応用微生物研究所元素分析室, および IR スペクトルを測定された当薬学部 IR 測定室の方々に感謝の意を表します。

東京大学薬学部

UDC 577.176.5

285. 日水順一: Pregnanediol 誘導体の合成(第2報^{*1})

6 α -Methylpregnane-3 α ,20 α -diol

Jun-ichi Himizu: Synthesis of Pregnanediol Derivatives. II.

6 α -Methylpregnane-3 α ,20 α -diol.

(Tokyo Research Laboratories, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.^{*2})

As the derivative of pregnanediol, a therapeutic for menstrual and climactic disturbances, 6 α -methylpregnanediol was synthesized. Pregnanediol diacetate was derived to 6 α -methylprogesterone via dihydroxyallopregnan-6-one diacetate. Reduction of 6 α -methylprogesterone over palladium-strontium carbonate resulted in the formation of a mixture of 5 α - and 5 β -compounds, in a ratio of 1:3 in ether and in 2:3 in ethanol. Reduction of 6 α -methylpregnanedione gave objective substance. Some considerations were made on the mechanism of partial reduction and the effect of 6 α -methyl group.

(Received May 4, 1962)

第1報^{*1}で allopregnanediol の合成について報告したが, その臨床試験¹⁾の結果 71%の有効率で生理障害および更年期障害に治療効果のあることが判明した. pregnanediol および allopregnanediol が progesterone の還元代謝産物として生理週期に関連して, その代謝量が増減する事実を考慮に入れるならば作用機序について検討する場合に興味あることと考える。

今回は pregnanediol 誘導体と pregnanediol の薬理作用を比較検討する目的で 6 α -methylpregnane-3 α ,20 α -diol (XI) の合成を行なった。

pregnenolone の還元によって得られる pregn-5-ene-3 β ,20 α -diol diacetate (I) を氷酢酸中発煙硝酸と亜硝酸ナトリウムを作用させると mp 146° の 6-nitropregn-5-ene-3 β ,20 α -diol diacetate (II) を得, 本品は 6.6 μ に nitroolefine の特性吸収²⁾を有する。(II) を含水酢酸中亜鉛末と 5 時間還流して得られる mp 199~201°, $[\alpha]_D -28.6^\circ$ の 3 β ,20 α -dihydroxyallopregnan-6-one diacetate (III) を tetrahydrofurane 中メチルリチウムを作用させると反応中沈殿物の生成を見ず好収量で 6-methylallopregnan-3,6,20-triol (IV) mp 204° を好収量で得た. triol (IV) はピリジン, 無水酢酸により mp 183°, $[\alpha]_D -6.6^\circ$ の diacetate (V) を与え, ピリジン塩化チオニルにより脱水すると mp 130° の 6-methethylpregn-5-ene-3 β ,20 α -diol diacetate (VI) を得た。

triol (IV) を 80% 酢酸中無水クロム酸で酸化すると 6-hydroxy-6-methylallopregnan-3,20-dione (VII) mp 208°, $[\alpha]_D +90.8^\circ$ を得た. dione (VII) を酢酸中トルエンスルホン酸と加熱脱水すると mp 106°, $[\alpha]_D +173^\circ$, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 241 m μ ($\epsilon=16100$) を得た. Petrow 等³⁾の得ている 6 α -methyl-progesterone (VIII) は mp 123°, $[\alpha]_D +177^\circ$, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 241 m μ ($\epsilon=15700$) と報告されている. 著者は Petrow³⁾の方法にしたがい合成した標品と混融した結果は高融点に移行し, また IR により mp 106° と mp 123° は polymorph の関係にあることを確定した。

*1 第1報: 本誌 78, 1266(1958).

*2 Toda-machi, Kita-adachi-gun, Saitama-ken.

1) 尾島: 産科と婦人科 26, 1(1959).

2) L. F. Fieser, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 76, 533(1954).

3) V. Petrow, *et al.*: J. Chem. Soc. 1957, 4097, 4112.

6α-methyl-4⁴-3-one の二重結合の部分還元については Beal 等⁴⁾ により液安中金属リチウムで還元して A/B 環 *trans* 体の生成することを報告している。著者は 6α-methylprogesterone (VIII) のパラジウムによる部分還元について検討した。還元成績体の *trans* 体と *cis* 体の分離はヘキサンより再結することにより容易に分離することができた。ヘキサンより折出する mp 151°, $[\alpha]_D + 119^\circ$ は Beal が得た 6α-methylallopregnane-3,20-dione (IX) に一致するので母液より得られる mp 108°, $[\alpha]_D + 121^\circ$ は 6α-methylpregnane-3,20-dione (X) である。(VIII) をエーテル中で還元すると (IX) と (X) の生成比は 2:3 でありまたエタノール中で還元すると 1:3 の比で *cis* 体が多く生成する。このような溶媒効果は他の例でも見られる。Ruzika⁵⁾ は cholestenone をエーテル中パラジウムで還元し 85% 以上の得量で coprostanone を得、Sondheimer⁶⁾ は cholestenone, 2-methylcholestenone および 4-methylcholestenone をパラジウム炭でエタノール中還元して *trans* 体を 9:1 ~ 7:3 の比で多く生成することを報告している。progesterone のエーテル中の還元では mp 103~135° の *cis* 体が多く含まれると考えられる混合物を与え、エタノール中では mp 160~190° の *trans* 体を多く含むと考えられる混合物を得た。すなわち 6α-methyl の存在は特にエタノールを溶媒とした時に還元方向に著しい差のことが判明した。この methyl の効果は McQuillin の提唱した enone 系還元機構⁷⁾ をさらに拡張することにより一応の説明を与えることができる。すなわち transition state (B) が 6 位のメチル基の hyperconjugation により transition state (A) よりも寄与が大となりその結果エタノール中において *cis* 体が多く生成すると考えられ、一方エーテル中では transition state (B) の寄与がエタノール中よりも大であるが、(B) に移行する際に axial-H (6-β) が equatorial-H (6-α) より proton⁸⁾ として離れがたいために *cis* 体の生成がメチルのない物

4) P. F. Beal, et al.: J. Am. Chem. Soc. **81**, 1231(1959).

5) L. Ruzika: Helv. Chim. Acta. **17**, 1407(1934).

6) F. Sondheimer, et al.: J. Am. Chem. Soc. **80**, 5220(1958).

7) F. J. McQuillin: Chem. & Ind. 251(1957).

8) H. J. Ringold: Mechanism of Action of Steroid Hormones, p. 224 (1961).

に比して幾分減少する結果となる。したがって 6 α -methyl 体はメチルのないものほど著しく溶媒の効果を受けないと考えられる。この現象は 6 α -methylprogesterone が還元酵素により progesterone よりも還元されがたい⁹⁾ という事実と対比して興味がある。

5 β -dione (X) をイソプロパノール中金属ナトリウム¹⁰⁾ で還元すると mp 195° の 6 α -methylpregnane-3 α ,20 α -diol (XI) を得。またメタノール中 NaBH₄¹¹⁾ で還元すると mp 187° の 6 α -methylpregnane-3 α ,20 β -diol (XII) を得た。

実験の部

6-Nitropregn-5-ene-3 β ,20 α -diol diacetate (II) pregn-5-ene-3 β ,20 α -diol diacetate (I) 6.0 g を AcOH 90 cc に溶解し, 10~15° で発煙硝酸 (S.G. 1.52) 15 cc を攪拌下滴下 (30 min) 後, NaNO₂ 3.5 g を 30 min 間に少量ずつ加え, さらに 1 hr 攪拌後氷水中に投入, Et₂O 抽出, 水洗, 乾燥, 溶媒留去後 MeOH を加え析出する結晶を濾取, 少量の MeOH で洗浄, 乾燥, mp 145~147°. 得量 4.1 g. 未精製のままつぎの反応に使用. IR 6.6 μ (nitroolefine).

3 β ,20 α -Dihydroxyallopregnan-6-one diacetate (III) nitro 体 (II) 3.0 g, AcOH 50 cc, H₂O 15 cc の溶液に水冷下 Zn 末 9.0 g を約 30 min に加えた後 5 hr 還流, 冷後 Zn 末を濾去, 洗浄, 溶媒を減圧下 1/2 間に濃縮, 水を加え析出する結晶を濾取, 水洗, 乾燥, 得量 2.7 g, MeOH より再結, mp 199~201°, $[\alpha]_D^{25}$ -28.6° (c=1.0, CHCl₃) を得。1.6 g. C₂₅H₃₈O₅ Anal. Calcd. C 71.74, H 9.15. Found C 71.83, H 9.51.

6 α -Methylallopregnan-3 β ,6 β ,20 α -triol (IV) (III) 1.5 g を tetrahydrofuran 20 cc に溶解し, 室温で攪拌下 CH₃Li 溶液 (Li 1.9 g, CH₃I 19.2 g, Et₂O 50 cc) に滴下, 24 hr 室温に放置後 5% (NH₄)₂SO₄ 氷水溶液中に攪拌下加えた後 Et₂O を蒸発させ析出する結晶を濾取, 水洗, 乾燥, benzene より再結, mp 202~204° の針晶 1.1 g を得。triol 1.1 g, pyridine 15 cc, Ac₂O 2.4 cc の混合物を一夜放置, 常法処理, MeOH より再結, mp 182~183° の diacetate (V) 1.1 g を得。 $[\alpha]_D^{25}$ -6.6° (c=1.0, CHCl₃). C₂₆H₄₂O₅ Anal. Calcd. C 71.85, H 9.74. Found C 71.49, H 9.92.

6-Methylpregn-5-ene-3 β ,20 α -diol diacetate (VI) diacetate (V) 1.0 g の pyridine (BaO 乾燥) 20 cc 溶液に攪拌下, 0° で SOCl₂ 4.0 cc を滴下後氷水中に投入結晶を濾取, 水洗, 乾燥, MeOH より再結, mp 129~130°, 得量 0.82 g. C₂₆H₄₀O₄ Anal. Calcd. C 74.96, H 9.68. Found C 75.24, H 10.01.

6 β -Hydroxy-6 α -methylallopregnan-3,20-dione (VII) triol (IV) 0.64 g の 80% AcOH 溶液に氷冷攪拌下 CrO₃ 0.38 g の 80% AcOH 18 cc の溶液を滴下, 20 hr 放置後氷水中に加え析出する結晶を濾取, 水洗, 乾燥, 粗品 0.49 g を得。petr. ether•Me₂CO より再結, mp 206~208° の針晶を得。 $[\alpha]_D^{25}$ +90.8° (c=1.5, CHCl₃). C₂₆H₃₄O₃ Anal. Calcd. C 76.26, H 9.89. Found C 76.03, H 9.67.

6 α -Methylprogesterone (VIII) dione (VII) 0.1 g, AcOH 3.0 cc, *p*-toluenesulfonic acid•H₂O 30 mg の混合物を 30 min 還流後氷水中に投入, Et₂O 抽出, 水洗, 乾燥, 溶媒留去すると褐色油状物を得。Al₂O₃ 3.0 g を使用してクロマトグラフィーを行なう。petr. ether•benzene (8:2)~(5:5) までは流出する部分を Me₂CO, petr. ether より 3 回再結晶, mp 105~106° の針晶, 35 mg を得。 $[\alpha]_D^{20}$ +173° (c=0.3, CHCl₃), UV λ_{max}^{EtOH} 241 m μ (ϵ =16100), IR λ_{max}^{Nujol} (cm⁻¹) 1714, 1675, 1606.

Petrow の方法により合成した標品との混融は mp 116~119° を示し, また再結の際に標品の種を加えると mp 119~121° に移行する。また CCl₄ 中の IR は完全に一致。

6 α -Methylprogesterone (VIII) の還元 a) EtOH 中での還元: (VIII) 0.1 g, 2% Pd-SrCO₃ 70 mg, EtOH

9) B. J. Bowman, *et al.*: Metabolism 8(3), 265(1959).

10) C. Meystre, K. Miesher: Helv. Chem. Acta 29, 33(1946).

11) J. K. Norymberski, G. F. Woods: J. Chem. Soc. 1955, 3426.

10 cc の混合物を常圧下還元すれば容易に 1 mol の H_2 を吸収. 触媒を濾去し, EtOH を留去, 残留する油状物をヘキサンより再結晶, 氷室に 2~3 日間放置, 析出する結晶を濾取, Me_2CO ・ヘキサンの混液より再結晶すれば mp 148~151°, $[\alpha]_D^{30} +119^\circ$ ($c=1.0$) の 6 α -methylallopregnane-3,20-dione (IX) 33 mg を得. ヘキサン母液を濃縮して得られる結晶を少量のヘキサンより再結晶, mp 106~108° の結晶 (駭子状), 6 α -methylpregnane-3,20-dione (X) 45 mg を得. $[\alpha]_D^{30} +121^\circ$ ($c=0.1$). $C_{22}H_{34}O_2$ Anal. Calcd. C 79.95, H 10.37. Found C 79.67, H 10.08.

b) Et_2O 中の還元: 6 α -methylprogesterone 450 mg, Pd-SrCO₃ 300 mg, Et_2O 15 cc の混合物を常圧下還元 a) 法と同様に処理すれば 6 α -methylallopregnanedione (IX) 87 mg, 6 α -methylpregnanedione (X) 290 mg を得.

6 α -Methylpregnane-3 α ,20 α -diol (XI) 6 α -methylpregnanedione (X) 300 mg を無水 iso-PrOH 100 cc に溶解し, 還流下金属 Na 6.0 g を 30 min に投入後, さらに 30 min 還流, 水 40 cc を加えて減圧下溶媒留去, $CHCl_3$ 抽出, 水, dil HCl, 水で洗浄, 乾燥, 溶媒留去, 残留する飴状物を benzene- $CHCl_3$ (2:8)~ $CHCl_3$ の流出分に Et_2O を加えて析出する結晶を Me_2CO より再結晶, mp 189~193° の針晶 40 mg を得. さらに再結すれば mp 195~197.5° の針晶を得. digitonine 沈殿反応陰性. $C_{22}H_{38}O_2$ Anal. Calcd. C 79.04, H 11.38. Found C 78.92, H 11.16.

6 α -Methylpregnane-3 α ,20 β -diol (XII) dione (X) 40 mg, MeOH 1 cc の溶液に氷冷下, $NaBH_4$ 40 mg を少量ずつ加え 3 hr 放置. dil AcOH を加えて過剰の $NaBH_4$ を分解後水を加えて析出する結晶を Et_2O 抽出, 水洗, 乾燥, 溶媒留去, 残留物を Al_2O_3 1.5 g でクロマトグラフィーを行ない, benzene- $CHCl_3$ (2:8) の流出分を benzene より再結, mp 187~188.5° の針晶 16 mg を得. digitonine 沈殿反応陰性. $C_{22}H_{38}O_2$ Anal. Calcd. C 79.04, H 11.38. Found C 79.12, H 11.65.

終わりに臨み本研究に御鞭撻を賜りました阿部研究所長, 岡部長に感謝します.

田辺製薬株式会社東京研究所

UDC 577.176.5

286. 日水順一: Pregnanediol 誘導体の合成 (第3報^{*1})

2 β -置換 Allopregnanediol

Jun-ichi Himizu: Synthesis of Pregnanediol Derivatives. III.

2 β -Substituted Allopregnanediol.

(Tokyo Research Laboratories, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.*2)

In order to test therapeutic effect on menstrual and climactic disturbances, allopregnane-3 α ,20 α -diols substituted with hydroxyl, bromine, methyl, or fluorine in 2 β -position were prepared from their 2 α ,3 α -epoxide.

(Received May 4, 1962)

pregnane-3 α ,20 α -diol とその誘導体の生理障害および更年期障害治療作用を比較検討する目的で第2報^{*1}でその誘導体の合成を報告したが, 今回 pregnane-3 α ,20 α -diol と同様に治療効果を有する allopregnane-3 α ,20 α -diol¹⁾ の誘導体の合成を行なった.

原料ケトン (III) は Lieberman²⁾ が尿より単離した sulfate (II) の熱分解および tosylate (I) の acetolysis³⁾ により得られるのであるが, Fojkos⁴⁾ は tosylate (I) の acetolysis により得られる不飽和化合物は 4²⁾

*1 第2報: 本誌 82, 1641(1962).

*2 Toda-machi, Kita-adachi-gun, Saitama-ken.

1) 岡, 日水: 本誌 78, 1266(1958).

2) S. Lieberman, *et al.*: J. Biol. Chem. 172, 263(1948).

3) T.F. Gallagher, *et al.*: *Ibid.* 210, 133(1954).

4) J. Fojkos, F. Sorm: Chem. Listy 52, 2115(1958).