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).

および Δ^3 の混合物であることを報告しているので、その反応成績体の再結により得られる mp 131° の不飽和ケトン (III) の二重結合の位置は以下の実験により 2, 3 であることを証明した。

不飽和ケトン (III) をイソプロピルアルコール中金属ナトリウムで還元すると mp 129° , acetate mp 133° , $[\alpha]_D +76.2^\circ$ の allopregnen-20 β -ol (IV) と mp 115° , acetate mp 101° , $[\alpha]_D +57^\circ$ の allopregnen-20 α -ol (V) を 1:14 の比で得た。一方 (IV) は (III) をメタノール中 NaBH_4 で還元しても得られ、また (V) はエタノール中白金で還元すると allopregnan-20 α -ol (VI)¹⁾ を与え別途に合成した標品に一致する。20 α -ol (V) を過安息香酸により酸化すると 2 α ,3 α -epoxyallopregnan-20 α -ol (VIIa) を与え、その acetate を LiAlH_4 で還元すると allopregnane-3 α ,20 α -diol (VIIb) を得た。(VIIb) を dioxane 中 20% 臭化水素酸と反応させると mp 190° (decomp) の 2 β -bromoallopregnan-3 α ,20 α -diol 20-acetate (IX) を得、これを酢酸中無水クロム酸で酸化すると mp 156° の 2 β -bromoallopregnan-3 α ,20 α -diol 20-acetate (IX) を得た。本ケトンの旋光分散曲線は peak⁴⁾ を有するので臭素の位置は 2 β であることを示し、その結果不飽和ケトン (III) の二重結合は 2, 3 位である。

epoxide (VIIa) を dioxane 中 20% 臭化水素酸水と室温で1時間反応させると mp 210° の bromo-hydrine (XII) を与え、methyl magnesium iodide と反応させると 2 β -methyl-diol (XIII) を、また dioxane 中希硫酸により加水分解すれば 2 β ,3 α ,20 α -triol (XI) を与えた。一方 dioxane 中フッ化水素酸と反応させると mp 239° の 2 β -fluoro-hydrine (XIV) を得た。

実 験 の 部

Allopregn-2-en-20-one (III) の還元 (III) 3.5 g を無水 iso-PrOH 300 cc に溶解し、還元下金属 Na 12 g を少量ずつ 30 min に投入、Na が消失した後 30 min 還流、冷後水 40 cc を加え、減圧下溶媒留去、Et₂O 抽出、水、dil HCl、水で洗浄、乾燥、溶媒留去すれば暫時して固化する。petr. ether に溶解し、Al₂O₃ 70 g でクロマトを行なう。petr. ether・benzene (8:2)~(7:3) の流出分を MeOH より再結、mp 126~129° の原料 0.1 g を得。(7:3)~(6:4) の流出分を MeOH より再結、mp 129~131° の allopregn-2-en-20β-ol 0.35 g を得、ビリジン、Ac₂O により mp 133~134° (MeOH より再結)。[α]_D²⁰ +76.2° (c=1.32, CHCl₃) の acetate を与える。C₂₃H₃₆O₂ Anal. Calcd. C 80.18, H 10.54. Found C 79.81, H 10.76.

petr. ether・benzene (4:6)~(2:8) の流出分を含水 MeOH より再結、mp 114~115° の針晶、1.4 g を得。ビリジン、Ac₂O により mp 99~101°, [α]_D²⁰ +57.0° (c=1.07, CHCl₃) の allopregn-2-en-20α-ol acetate を得。IR 1659 cm⁻¹. C₂₃H₃₆O₂ Anal. Calcd. C 80.18, H 10.54. Found C 79.86, H 10.67.

Allopregnan-20α-ol (Va) allopregn-2-en-20α-ol 50 mg を EtOH 5 cc に溶解し、PtO₂ 50 mg と常圧下還元、常法処理すれば、mp 141~142° の針晶を得。別途より合成した標品との混融ならびに IR より同一物であることを確認。

Allopregn-2-en-20β-ol (IV) allopregn-2-en-20-one (III) 0.1 g を MeOH 5.0 cc に溶解、氷冷下 NaBH₄ 50 mg, MeOH 5.0 cc の溶液を加え室温に 2 hr 放置、AcOH で過剰の NaBH₄ を分解後、水を加え析出する油状物を Et₂O 抽出、水洗、乾燥後溶媒留去、残留物を petr. ether に溶かし Al₂O₃ 2.0 g でクロマトを行なう。petr. ether の流出分を MeOH より再結、mp 126~129° の原料を得。petr. ether・benzene (6:4) の流出分を MeOH より再結、mp 129~131° の針晶 60 mg を得。ビリジン、Ac₂O により mp 133~134.5° の acetate を得た。iso-PrOH, Na により還元して得た物と混融、IR により同定した。

2α,3α-Epoxyallopregnan-20α-ol (VII) 20α-ol acetate (Vb) 0.7 g を CHCl₃ 3.0 cc に溶解し氷冷下過安息香酸 0.3 g の CHCl₃ 14 cc の溶液を加え、氷室に 24 hr 放置、NaHCO₃、水で洗浄、乾燥、溶媒留去して得られる結晶を Al₂O₃ 20 g でクロマトを行なう。petr. ether の流出分より原料 0.1 g を得。petr. ether・benzene (8:2) の流出分を MeOH より再結、mp 136~139°, [α]_D²⁰ +17.6° (c=1.70, CHCl₃) を 0.45 g 得。C₂₃H₃₆O₃ Anal. Calcd. C 76.66, H 10.00. Found C 76.37, H 10.31.

acetate を MeOH 中 KOH と 1 hr 還流し常法処理後 MeOH より再結、mp 155~156° の 2α,3α-epoxy-allopregnan-20α-ol を得。

Allopregnane-3α,20α-diol (VIII) epoxy-acetate 0.1 g, tetrahydrofuran 20 cc, LiAlH₄ 0.1 g の混合物を 30 min 還流し、少量の水を加えた後 dil H₂SO₄ を加え、CHCl₃ 抽出、水洗、乾燥、溶媒留去し、Et₂O 5 cc と 3 hr 還流、冷後不溶分を浮取、EtOH より再結すると mp 230~234° の粗品を得、これをビリジン、Ac₂O により処理すれば mp 140~142° の diacetate を与える。別途に合成した標品との混融、IR により同定した。

2β-Bromoallopregnan-20α-ol-3-one acetate (IX) epoxy-acetate 0.1 g, dioxane 5 cc の溶液に 20% HBr 2 cc を加え、室温で 1 hr 放置、水中に投入、析出する結晶を浮取、水洗、乾燥後 MeOH より再結、bromo-hydrine (IX), mp 190°(decomp) を得。bromo-hydrine 80 mg を 80% AcOH 1 cc に溶解し、氷冷下 CrO₃ 15 mg の 80% AcOH 1 cc の溶液を加え、1.5 hr 放置、数滴の MeOH を加えた後水を加え析出する結晶を浮取、水洗、乾燥、含水 Me₂CO より再結、mp 155~156° の bromo-ketone を得。[α]_D^{25.6} +99°, [α]_D^{35.6} +671° (c=0.1, MeOH). C₂₃H₃₇O₃Br Anal. Calcd. C 62.81, H 8.39. Found C 62.77, H 8.28.

Allopregnane-2β,3α,20α-triol triacetate (XI) epoxy-acetate 70 mg を Me₂CO 5 cc に溶解し、2N H₂SO₄ 0.1 cc を加え、48 hr 室温に放置後溶媒を 1/3 容に濃縮、水を加え析出する結晶を AcOEt で抽出、水洗、乾燥、溶媒留去、残留物を乾燥後ビリジン、Ac₂O によりアセチル化、常法処理後 MeOH より再結、mp 176~178° の triacetate を得。C₂₇H₄₂O₆ Anal. Calcd. 70.10, H 9.15. Found C 70.02, H 9.08.

2β-Methylallopregnane-3α,20α-diol (XIII) epoxy-20α-ol (VIIa) 70 mg, benzene 30 cc の溶液を CH₃MgI (Mg 0.25 g, CH₃I 0.3 cc, Et₂O 15 cc) の Et₂O 溶液に加え Et₂O を留去後 12 hr 還流、冷後 NH₄Cl 水を加え CHCl₃ で抽出、水洗、乾燥、Al₂O₃ 2.0 g でクロマトを行なう。benzene・CHCl₃ (2:8) の流出分を MeOH より再結、mp 204~206° の針晶を得。C₂₂H₃₈O₂ Anal. Calcd. C 79.04, H 11.38. Found C 79.36, H 11.30.

2β-Bromoallopregnane-3α,20α-diol (XII) epoxy-20α-ol (VIIa) 0.1 g を dioxane 20 cc に溶解、20% HBr 2 cc を加え、室温に 1 hr 放置、水を加えて析出する結晶を浮取、水洗、乾燥、MeOH より再結晶、mp 210~212°(decomp) を得。C₂₁H₃₅O₂Br Anal. Calcd. C 63.15, H 8.75. Found C 63.46, H 9.03.

2β-Fluoroallopregnane-3α,20α-diol (XIV) epoxy-ol (VIIa) 0.1 g の dioxane 20 cc 溶液に 48% HF 2 cc を加え、20 hr 放置、冷 10% NaHCO₃ 中に加え、CHCl₃ 抽出、水洗、乾燥、溶媒留去、残留する結晶を benzene 3 cc と 30 min 還流、冷後結晶を浮取、Me₂CO より再結、mp 236~239° の針晶を得。C₂₁H₃₅O₂F Anal. Calcd. C 74.55, H 10.35, Found C 74.90, H 10.26.

終わりに臨み御鞭撻を賜りました阿部研究所長、岡部長ならびに分析を担当された久道氏に感謝します。

田辺製薬株式会社東京研究所