UDC 577.176.52

120. 日水順一：Pregnanediol 誘導体の合成 (第4報^{*1})B-Homo-5 α -pregnane-3 α ,20 α -diol の合成Jun-ichi Himizu: Synthesis of Pregnanediol Derivatives. IV. Synthesis of B-Homo-5 α -pregnane-3 α ,20 α -diol.(Tokyo Research Laboratories, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.^{*2})

The B-homo-ketone formed by the Tiffeneau reaction of cholestan-6-one and -7-one is the same and the fact proved that the structure of this B-homo-ketone is 5 α ,8 β -7-one. In order to examine the physiological disturbances and therapeutic effect on climactic disturbances based on this method, B-homo-5 α -pregnane-3 α ,20 α -diol was synthesized.

(Received December 21, 1962)

生理障害および更年期障害の治療剤である pregnanediol の誘導体として B-homo-5 α -pregnanediol の合成を行なった。B-homo-steroid は Ringold により 3 β ,17 β -diacetoxyandrostan-7-one から Tiffeneau 反応を利用して B-homo-ketone を合成されたが ketone の位置および B, C 環の立体配置は証明していない。著者はつぎの方法により B-homo-ketone の構造を明らかにすることができた。

3 β -acetoxycholestan-6-one (I) をエタノール中靑酸カリウムと酢酸を反応させて 6-cyanohydrine (II) とし、末精製のまま酢酸中白金で還元して 6-amino-alcohol 酢酸塩 (III) とする、その水溶液を冷時亜硝酸と反応させて m.p. 121° の B-homo-ketone を低収量であるが得た。一方 3 β -acetoxycholestan-7-one (IV) を acetone-cyanohydrine 中アルカリと反応して 7-cyanohydrine (V) とし、粗製のまま酢酸中白金で還元して 7-amino-alcohol 酢酸塩 (VI) を得。それを亜硝酸で処理して約 35% の収率で B-homo-ketone を得た。この ketone は 6-one (I) から得たものに混融、IR 吸収より同一物であることを確認した。このことは B-homo-ketone は 3 β -acetoxy-B-homocholestan-7-one (VII) であることを示している。すなわち 6-amino-alcohol (III) の Tiffeneau 反応においては転位すべき C₆, C₇ の内からより置換基の多い C₆ が優先的に転位した 7-amino-alcohol

*¹ 第3報：本誌，82，1644 (1962).*² Toda-machi, Kita-adachigun, Saitama-ken.

1) H. J. Ringold: J. Am. Chem. Soc., 82, 961 (1960).

の場合も同様に C_6 , C_8 の内より置換基の多い C_8 が優先的に転位する。このような例は non-rigide な 1-amino-methyl-2-methylcyclohexanol の場合でもより置換基の多い C_2 が優先的に転位して 3-methylcycloheptanone が生成²⁾ することが知られている。さらに amino-alcohol (III), (VI) から同一の β -homo-ketone が得られた事実は不斉中心 C_5 , C_8 が転位に際して原立体配置を保持していることを示すものである。

cholestane 系において検討した方法に準拠して β -homo-5 α -pregnane-3 α ,20 α -diol の合成を行なった。pregn-5-ene-3 β ,20 α -diol diacetate (VIII) を無水クロム酸三級プチレートで酸化して 236 $m\mu$ に UV 吸収を有する m.p. 164° の enone (IX) を得、それを酢酸エチル中パラジウム炭で還元して negative cotton curve³⁾ を有する 3 β ,20 α -diacetox-5 α -pregnan-7-one (X) を得た。7-one をメタノール中炭酸カリウムと還流下加水分解して 20-mono-acetate (XI) を約 50% の収率で得た。mono-acetate はピリジン中 tosyl chloride により 3-tosylate (XII) を好収量で与える。

tosylate は酢酸中酢酸カリウムと加熱還流して 3 α ,20 α -diacetox-5 α -pregnan-7-one (XIII) と 20 α -acetox-5 α -pregn-2(or 3)-en-7-one (XIV) を得た。不飽和ケトン (XIV) は酢酸中白金で還元後酸化して 20 α -acetox-5 α -pregnan-7-one (XV) を与え、この ketone はまた enone (IX) を酸で処理して得られる dienone (XVI) を酢酸中白金で還元後酸化して得られた。このことは 3 β ,20 α -diacetox-ketone (X) の部分加水分解で得られた mono-acetate (XI) は 20-acetate であることを証明する。

3 β ,20 α -diacetox-7-one (X), 3 α ,20 α -diacetox-7-one (XIII) および 20 α -acetox-7-one (XV) は cholestane 系で行なったと同様に cyanohydrine となしついで還元後水溶液に亜硝酸を作用させ 3 β ,20 α -diacetox- β -homo-7-one (XVII), 3 α ,20 α -diacetox- β -homo-7-one (XVIII) および 20 α -acetox- β -homo-7-one (XIX) を 35~40% の収率で得た。

2) Tchoubar : Bull. soc. chim. France, 164 (1949).

3) C. Djerassi, *et al.* : J. Am. Chem. Soc., 78, 3163 (1956).

3 α ,20 α -diacetoxy-B-homo-7-one (XVIII) を thio-ketal (XX) となし, ついでジオキサン中ラネー・ニッケルで還元後加水分解して B-homo-5 α -pregnane-3 α ,20 α -diol (XXI) を得た.

実 験 の 部

3 β -Acetoxy-B-homocholestan-7-one (VII) a) 3 β -acetoxycholestan-6-one (I) 0.5 g. を EtOH 10 cc. に溶解し KCN 1 g. を加え, 氷水で冷却攪拌下 AcOH 2 cc. を滴下, 10 min. 後水を加え析出する油状物を Et₂O 抽出. 水洗乾燥, 溶媒留去. 残留する油 (II) をそのまま AcOH 10 cc. PtO₂ 0.15 g. で常圧還元すれば約 40 min. で H₂ 2.3 mole 吸収する. 触媒汙去して水 100 cc. を加え, 一夜放置後, 不溶物を汙去. 母液 (III) を -5° に冷却し攪拌下 NaNO₂ 1.0 g. 水 20 cc. の冷溶液を 30 min. 間に滴下して後, 室温に一夜放置. 析出する油状物を Et₂O 抽出. 水洗, 乾燥, 溶媒留去. 残留する油状物を Girard p 試薬で処理して得られる粗製の ketone を Al₂O₃ でクロマトを行ない petr. ether: benzene (7:3) の溶出分から m.p. 118~120°. MeOH より再結晶. 得量 19 mg., C₃₀H₅₀O₃ Anal. Calcd.: C, 78.55; H, 10.99. Found: C, 78.28; H, 10.60. semicarbazone: m.p. 197° (decomp.) benzoate: m.p. 152°.

b) 3 β -acetoxycholestan-7-one (IV) を 2.0 g. acetone-cyanohydrine 20 cc. に溶解し, 10% NaOH 1 滴を加えと暫時して結晶析出する. 10 min. 後水を加え結晶汙取. 水洗, 乾燥, 2.1 g. の cyanohydrine (V) を得る. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2280 cm⁻¹. cyanohydrine の粗品を AcOH 50 cc. PtO₂ 0.3 g. と常圧下還元後触媒汙去. 母液に 150 cc. の水を加え一夜放置後不溶物汙去. 母液 (VI) を -5° に冷却攪拌下 NaNO₂ 2.0 g., 水 20 cc. の冷溶液を滴下一夜室温に放置. 析出する油状物を Et₂O 抽出, 洗浄, 乾燥, 溶媒留去. 残留する油状物を Girard 試薬で処理後 Al₂O₃ クロマトにより精製すれば m.p. 118~120° の B-homo-ketone を 0.7 g. 得た. 本品は a) において合成した B-homo-ketone と混融, IR により同一物であることを確認した.

3 β ,20 α -Diacetoxypregn-5-en-7-one (IX) pregn-5-ene-3 β ,20 α -diol diacetate (VIII) 3.2 g. を CCl₄ 15 cc. Ac₂O 4.0 cc. AcOH 8.0 cc. の混合物を攪拌下 80° に加温し, CrO₃-t-butylate (CrO₃ 4.0 g.) を 30 min. 間に滴下後 80° に 9 hr. 加熱攪拌, 冷後シュウ酸 10 g., 水 500 cc. の冷溶液に加え一夜放置. CHCl₃ 抽出, 水洗, 乾燥, 溶媒留去. 残留物を MeOH より再結晶. m.p. 163~164° 得量 1.7 g. $[\alpha]_D^{25}$ 121.4° (c=1.07) IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1723, 1670, 1635. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 236 m μ (log 4.28). C₂₅H₃₆O₅ Anal. Calcd.: C, 72.18; H, 8.71. Found: C, 71.96; H, 8.52.

3 β ,20 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-7-one (X) enone (IX) 9.0 g. AcOEt 100 cc. Pd-C (5%) 5.0 g. で還元. 計算量の H₂ 吸収後, 常法処理. MeOH から再結晶 m.p. 186~187° 得量 6.3 g. $[\alpha]_D^{25}$ -46.2°. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1723, 1708. C₂₅H₃₈O₅ Anal. Calcd.: C, 71.74; H, 9.15. Found: C, 71.55; H, 8.87.

3 β -Tosyloxy-20 α -acetoxy-5 α -pregnan-7-one (XII) 7-one (X) 2.0 g., MeOH 60 cc., H₂O 5 cc., K₂CO₃ 0.3 g. の混合物を 30 min. 間加熱還流. 冷後水を加え, 析出物を Et₂O 抽出. 水洗, 乾燥, 残留物を Al₂O₃ で分離精製. hexane: benzene (3:7~4:6) の溶出物を MeOH より再結晶. m.p. 160~161.5° の 3 β -hydroxy-20-acetate (XI) 1.0 g. を得. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3400, 1723, 1708. mono-acetate 0.9 g., pyridine 2.0 cc., totylchloride 1.8 g. の混合物を一夜室温に放置. 10% 食塩水中に加え benzene 抽出. 洗浄, 乾燥, 残留物を acetone-hexane より再結晶. m.p. 153~154° の tosylate 1.0 g. を得た. $[\alpha]_D^{25}$ -34.7° (c=1.87) IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1723, 1710, 1600, 1175, C₃₀H₄₂O₆S Anal. Calcd.: C, 67.92; H, 7.92; S, 6.03. Found: C, 67.76; H, 7.92; S, 6.00.

Tosylate の acetolysis tosylate 1.0 g., AcOH 15 cc., Ac₂O 3 cc, KOAc 3.0 g. の混合物を 3 hr. 加熱還流し冷後水を加え, Et₂O 抽出. 洗浄, 乾燥, 残留物を Al₂O₃ でクロマトを行ない. hexane: benzene (7:3) の溶出分より 0.3 g. の 20 α -acetoxy-5 α -pregn-2(or 3)-en-7-one (XIV) を得る. 本品は C(NO₂)₄ 試験陽性, IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1730, 1704, 1660. hexane: benzene (4:6) の溶出物を aq. MeOH から再結晶. m.p. 154° の 3 α ,20 α -diacetoxy-5 α -pregnan-7-one (XIII) を 0.15 g. 得. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1730, 1708. C₂₅H₃₈O₅ Anal. Calcd.: C, 71.74; H, 9.15. Found: C, 71.48; H, 8.86.

20 α -Acetoxypregn-3,5-dien-7-one (XVI) enone (IX) 0.2 g., MeOH 15 cc., conc. HCl 2.5 cc. の混合物を 3 hr. 還流冷後水を加え Et₂O 抽出. 洗浄, 乾燥, 残留物を pyridine, Ac₂O で処理後常法処理. aq. MeOH より再結晶. m.p. 111~111.5°. 得量 60 mg. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1740, 1660, 1623, 1598. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 279 m μ (log 1.15) C₂₃H₃₂O₃ Anal. Calcd.: C, 77.49; H, 9.05. Found: C, 77.60; H, 8.90.

20 α -Acetoxy-5 α -pregnan-7-one (XV) a) dienone (XVI) 30 mg. を AcOH 1.5 cc., PtO₂ 10 mg. で還元して得られる粗製の結晶を 80% AcOH 2 cc., CrO₃ 10 mg. と室温に一夜放置. 常法処理. 石油エーテルより再結晶. m.p. 130~131° 得量 12 mg. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1730, 1710. C₂₃H₃₈O₃ Anal. Calcd.: C, 76.19; H, 10.59. Found: C, 76.45; H, 10.32.

b) XVI 0.3 g. を AcOH 7 cc., PtO₂ 0.1 g. で還元後 80% AcOH, CrO₃ 70 mg. で酸化. 常法処理して m.p. 130~131°. 得量 0.16 g. a) 法により得た物と混融, IR により同一物であることを確認した.

3 α ,20 α -Diacetoxy-b-homo-5 α -pregnan-7-one (XVIII) 7-one (XIII) 0.2 g. を acetone-cyanohydrine 3.0 cc. に溶解し, 10% NaOH 1 滴を加え, 10 min. 間放置. 水を加え析出する油状分を Et₂O 抽出. 水洗, 乾燥後 Et₂O 留去. 残留する油状物を AcOH 6 cc., PtO₂ 30 mg. で還元後母液に水 25 cc. を加え不溶物除去. 母液を -5° に冷却攪拌下 NaNO₂ 0.2 g., 水 3 cc. の冷溶液を加え一夜室温に放置. 析出する結晶を濾取. 水洗, 乾燥, Al₂O₃ で分離精製. hexane: benzene (5:5~7:3) の溶出物を MeOH より再結晶 m.p. 194~195°. 得量 70 mg. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1723, 1697. C₂₆H₄₀O₅ Anal. Calcd.: C, 72.19; H, 9.32. Found: C, 72.37; H, 9.18.

B-Homo-5 α -pregnane-3 α ,20 α -diol (XXI) B-homo-ketone (XVIII) 50 mg. を EtSH 2 cc. に溶解, 氷冷下 ZnCl₂ 70 mg., Na₂SO₄ 150 mg. を加え, 氷室 (5°) に 2 日間放置. EtSH を減圧下留去し, 残留物に水を加え析出する油状物を Et₂O 抽出. 洗浄, 乾燥, 残留する油状の thioketal (XX) を dioxane 5 cc., Raney Ni (合金 0.7 g.) と攪拌下水浴上 15 hr. 加熱. Ni 濾去. 母液を減圧下濃縮すればしばらくして固化する. MeOH より再結晶. m.p. 138° の diacetate 34 mg. を得. diacetate を MeOH 性 KOH で加水分解して acetone より再結晶. m.p. 194~196° の結晶 25 mg. を得た. 本品は IR により carbonyl の吸収消失した S の試験は陰性である. IR: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3500 cm⁻¹ C₂₂H₃₈O₂ Anal. Calcd.: C, 78.98; H, 11.45. Found: C, 79.26; H, 11.18.

3 β ,20 α -Diacetoxy-b-homo-5 α -pregnan-7-one (XVII) 3 β ,20 α -diacetoxy-7-one (X) 0.5 g. を 3 α ,20 α -diacetoxy-7-one (XVIII) の場合と同様に処理. 含水 Me₂CO より再結晶. m.p. 149~150° 得量 0.18 g. C₂₆H₄₀O₅ Anal. Calcd.: C, 72.19; H, 9.32. Found: C, 72.46; H, 9.28.

20 α -Acetoxy-b-homo-5 α -pregnan-7-one (XIX) 20 α -acetoxy-7-one (XV) を上記反応例と同様に処理. aq. MeOH より再結晶. m.p. 132~134° 得量 35%. C₂₄H₃₈O₃ Anal. Calcd.: C, 76.96; H, 10.23. Found: C, 76.91; H, 9.95.

終りに臨み本研究に御鞭撻を賜りました研究所長 阿部博士, 部長 岡博士, 分析を担当された久道, 河野両氏に感謝します.

田辺製薬株式会社東京研究所