A-セコステロイド系 7 員環酸無水物とアミン類との反応

Reactions of 7-Membered A-Secosteroid Acid Anhydrides
with Several Amines.

サマンダリンは、含窒素 7 員環をもつステロイド系のアルカロイドとして知られている。¹⁾ 今回、その関連化合物の合成を主たる目的として、7 員環の A-セコステロイド二酸無水物と種々のアミン類との反応を試みた。その結果、いずれの場合にもアミドカルボン酸への開裂に方向特異性が見いだされたので、その概要を報告する。

2,3-セコ-5 α -コレスタン-2,3-二酸無水物 (I)^{2,3)} をトルエンに溶解し、煮沸還流下アンモニア、メチルアミンを通ずると、ただちに対応するアミドカルボン酸^{*1} (IIa: R=R'=H, m.p. 263~265°; IIb: R=H, R'=CH₃, m.p. 226~227°) を与える (収率約 80%)。一方、芳香族アミンとしてアニリン、N-メチルアニリンを同一条件で反応させると原料の回収に終わるが、酸無水物 I をアミン中で約 40 分間直接煮沸すると、同様にアミドカルボン酸 (IIc: R=H, R'=C₆H₅, m.p. 238~239°; IId: R=CH₃, R'=C₆H₅, m.p. 190~193°) が、約 80% の収率で得られる。これらの反応では、開裂方向を異にする 2 つの生成物が予想されるが、得られるアミド酸は、シリカゲルを吸着剤とする薄層クロマトグラフィーでそれぞれ単一であり、多量の試料を用いた実験の場合にのみ、微量の副生物が捕捉される (メチルエステルとして IIb': R=H, R'=CH₃, m.p. 174~175°)。これらはジアゾメタンの作用によりそれぞれメチルエステル (IIIa, m.p. 169~170°; IIIb, m.p. 150~152°; IIIc, m.p. 151~152°; IIId, m.p. 138~139°) を与える。以上述べたアミド酸誘導体の構造は つぎの実験によって確認された。すなわち、IIIb, c, d について臭化フェニルマグネシウムを作用させ、得られるカルビノール (IV) を酢酸との加熱によって脱水し、ジフェニルエチレン誘導体 (Vb, m.p. 210~211°; Vc, m.p. 176~177°; Vd, m.p. 131~134°) に導く。化合物 Vb, c, d の核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR) において、ビニルプロトンのシグナル ($\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$: 5.75 p.p.m.) は、いずれも一重線として現われるので、エチレン誘導体は V 型の構造を有することが明かであり、V' 式は否定される。

つぎに、3,4-セコ-5 α -コレスタン-3,4-二酸⁴⁾ から無水酢酸との加熱によって新たに酸無水物 (VI, m.p. 148~149°) を得。VI とアミン類との反応について検討した。その結果 2,3-セココレスタン-2,3-二酸無水物の場合と同様な条件において、いずれも対応するアミドカルボン酸 (VIIa, m.p. 237~239°; VIIb, m.p. 219~220°; VIIc, m.p. 202~204°) が約 80% の収率で得られた。これらの生成物もそれぞれ単一で、開裂の方向は特異的なことが明らかにされた。アミド酸 VII は、ジアゾメタンにより対応するメチルエステル (VIIIa, m.p. 131~133°; VIIIb, m.p. 119~121°; VIIc, m.p. 109~110°) を与える。さらにアミド酸の構造を確認するため、以下の実験を行なった。すでに酢酸の 1 置換型と 2 置換型の誘導体にはエステル化の速度に差のあることが見いだされており、一定条件下でのエステルの生成比によって、A-セコステロイド酸のカルボキシル基の α 位炭素の置換数を知ることができる。⁴⁾ そこでアミド酸 VIIa, b, c を 2% 塩酸含有のメタノールと短時間加熱後 1 夜放置したところ、エステルの生成は 5~25% であった。もし 1 置換酢酸型の VII' 式とすると、ほぼ定量的にエステル化されるはずであるから、⁴⁾ 2 置換酢酸型の VII であることが明かである。しかも、前記の場合と同様 VIIIb に Grignard 試薬を作用させ、カルビノール (K) を脱水してジフェニルエチレン誘導体 (Xb, m.p. 185~186°) に導くと、その NMR のビニルプロトン共鳴磁場にはシグナルが見いだされないの、ビニルプロトン 1 個をもつ X' 式は、こ

*1 以下の新化合物は、すべて元素分析値が理論値と一致し、その赤外線吸収極大値は推定構造と矛盾しない。

1) C. Schöpf: *Experientia*, **17**, 285 (1961).

2) W. P. Nes, H. Lettré: *Ann.*, **598**, 65 (1956).

3) N. J. Doorenbos, M. T. Wu: *Chem. & Ind.*, **1965**, 648.

4) 原, 松本: 本誌, **85**, 48 (1965).

Chart 1.

のことからも否定される。

以上の開裂反応における方向特異性は、つぎのように解釈される。すなわち、アミン類の求核的攻撃は、いずれの場合も 10 位のアクシャル・メチル基に対して 1,3 の関係にあるカルボニル基を避け、4 位に当たるカルボニル基に対してのみ起こっている。このことは通常の 6 員環ケトンの場合の求核反応のように、19-メチル基がこれと 1,3 の関係になるカルボニル炭素への試薬の攻撃を、立体的に障害するためと考えられる。

本研究に当たって、NMR の測定は理化学研究所 田原 昭博士、国立ガンセンター 川添 豊博士、大西 証子嬢の御好意によった。また実験の一部は、徳重 蓉子、渡部 誉子、岡 希太郎の諸氏および多数の学生諸君の協力を得た。さらに元素分析は本学 馬場 芳子学士によって実施された。ここに深謝する次第である。

*Women's Department,
Tokyo College of Pharmacy,
31, Ueno-Sakuragi-cho, Taito-ku, Tokyo.*

Shoji Hara (原 昭二)
Yoshimasa Ike (池 祥雅)
Nobue Matsumoto (松本 惟江)

(Received February 28, 1966)