コレステリンおよび誘導体の最近の化学

塩田 三千夫*

Some Topics in the Chemistry of Cholesterol Derivatives.

Michio SHIOTA*

I. はじめに

「コレステリンについて」という内容を与えられたが、コレステリンばかりでなくその誘導体やもう少しはばを広げてコレスタン誘導体一般を中心として最近の化学を紹介する。その一部はさきごろ他にも紹介する機会を得たのでこれとの重複は避ける¹⁾。

II. コレステリンの生合成

コレステリンやそのほかのステリン類の生合成に関しては広範な研究があり、とくに 1950 年代に行われた Bloch, Cornforth, Lynen らの各グループの研究を中心としてその主要な部分は十分に解明せられた。その間の事情は Clayton の最近の総説²⁾にくわしい。

ところで、この生合成の過程の一部をなすスクワレンよりラノステリンへの環化反応については Ruzicka, Eichenmoser らの提唱した機構があり、これによれば H^+ や OH^+ というようなものの求電子的攻撃にはじまるつぎのような機構が考えられている³⁾。

Cornforth らは最近 ^{14}C , 3H を含むメバロン酸からの生合成生成物を検討し、この反応についての新しい実験的根拠を加えた⁴⁾ので紹介する。

まず出発物として立体特異的にラベルされた 4R-4- 3H -2- ^{14}C -メバロン酸 (1) が合成せられ、これについてラッテの肝臓ホモジネートを用いて合成を行い、生成するスクワレン、ラノステリン、コレステリンについて $^3H/^{14}C$ 比が検討せられた。その結果まずスクワレンに

については $^3H/^{14}C$ 比が出発物のそれと等しいことがわかった。つまりメバロン酸からピロリン酸イソペンテニル、ピロリン酸ファルネシルを経てスクワレンに至る途中ではこの水素は脱離されることなく全部保持せられていたことになる。なお (1) の立体異性体 4S 化合物ではスクワレンに至るまでに立体特異的にこの水素が脱離されてしまうことが認められた。さてこのようにスクワレンにメバロン酸 (1) の 3H が全部入っていたとなるとそのスクワレンはつぎの構造をもつことになる。 3H を明示するためにこれを T とし、 ^{14}C は黒丸で示してある。

これから環化が行われてラノステリンへと進むわけであるが、そのさい Ruzicka らの機構に従うとするとそのラノステリンは (2) であることが予想せられるが、生成するラノステリンについての実測値の $^3H/^{14}C$ から計算せられる 3H は ^{14}C 6 個に対して 5 個含まれているという、予想と一致する実験結果が得られた。またコレス

* お茶の水女子大学理学部 (東京都文京区大塚町)

* Ochanomizu University, Ōtsuka, Bunkyo-ku, Tokyo

テリンについては ^3H は 3 個含まれていることが認められそのうち 1 個は 17 位に位していることがつぎの実験から証明せられた。すなわちこのコレステリンを酵素的に分解すると ^3H 1 個を含むプレグネノロンやプロゲステロンが得られるが、プレグネノロンにトリフルオール過酢酸を作用させて Baeyer-Villiger 反応を行い加水分解のち酸化して得られる (3) には ^3H が含まれていなかった。このことはつぎのように ^3H が 17 位に位置していることを示す結果と解釈せられる。

またプレグネノロンやプロゲステロンについてメタノール中で塩基を作用させ平衡に達させると、生成物には ^3H が含まれていないことも 20 位のとなりの 17 位に ^3H が入っていることを示している。

他の 2 個については、上記のコレステリンの酵素的分解生成物中の側鎖の分解で生成するイソカプロン酸中に 1 個あることから 1 個は 23~27 位にあること、他は 20 または 22 位におかれた。21 位はプロゲステロンやプレグネノンに 1 個の ^3H しかないことから除外せられる。

この実験結果から知り得られた ^3H の脱離、保持、分布の状態は、Ruzicka らの提案した環化の機構とよく合いこれを支持する結果といえる。コレステリンの母環の部分には 17 位以外には ^3H がないことはラノステリン

からコレステリンに至る過程で 3 位がカルボニル基に酸化される過程を含むとする考え方を支持するものであり、また 5,6-二重結合の生成過程では 5 α -水素の脱離がおこることも示されたわけである。

III. エクジゾンの化学

エクジゾン (ecdysone) は昆虫ホルモンの一つで、前胸腺で分泌せられて脱皮・変態に関与する物質である⁵⁾。最近その化学構造が (4) のように定められたので構造決定までのいきさつを要約する。この物質は 1954 年に

Butenandt らによって結晶として純粋な形で単離せられた⁶⁾。500 kg のカイコ蛹を処理して 25 mg の結晶状ホルモンを得たという記録をみてもその単離はずいぶん労力を要したものと思われる。はじめはこの少量の物質について主として物理的方法で構造の研究が行われたが、その後単離の方法も改良せられて 1960 年秋には粗結晶として 250 mg というやや多量の試料が得られてその化学的な研究も着手せられることになった。

1. 環系と官能基⁷⁾ X-線解析、マスペクトルの結果からその分子量は 464 と算定せられ、5-ヨード-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンに誘導して元素分析を行うことによって $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}$ という分子式が定められた。紫外、赤外、核磁気共鳴などのスペクトルから得られる知見では、エクジゾンの 6 個の酸素のうち 5 個は水酸基として存在し、残る 1 個はカルボニル基の酸素である。また二重結合が 1 個あり、これはカルボニル基と共役していることが知られた。このことからエクジゾンは $\text{C}_{27}\text{H}_{48}$ なる炭化水素の誘導体ということになる。 $\text{C}_{27}\text{H}_{48}$ はコレスタンの分子式に当るが、エクジゾンがステロイドに属する物質であることはつぎの方法で証明せられた。すなわち X-線回折法による分子の形状の検討からは、この分子が平たいかなり大きい環系をもつ物質であることが示唆せられ、一方パラジウムを用いる脱水素反応で 3-メチルシクロペンテノフェナントレンと 3,3'-ジメチルシクロペンテノフェナントレンが得られること、また NMR スペクトルにステロイドに特徴的なメチル基のパターンが見られることなどからこのものはステロイドの一つであろうと結論せられた。上記の脱水素反応は、ある物質がステロイドであることの証明に用いられて来た

ものであるが、この研究では 15~20 mg の物質について行われ、生成物は製造用の薄層クロマトグラフィーで分けとられ、吸収スペクトルさらにペーパークロマトグラフィーによる標準物質との比較から同定せられた。なお、この反応はセレン、クロラニルではうまくいかず、新たに沈殿させたパラジウム・炭を用いて脱水素を行うことができた。NMR スペクトルから 8 個の炭素原子からなる 17 位の側鎖はコレステリンのそれと同一の骨組みをもつことがわかったが、25 位に水素原子が存在しないことも知られ、水酸基の一つはまずここにおかれることになった。またエクジゾンの吸収スペクトルや反応性が $\Delta^{9(11)}$ -12-ケトステロイドのそれらに類似しているとの観察からエクジゾンにはひとまず (5) のような部分構造が与えられた。

2. α, β -不飽和ケトン基の位置の検討⁸⁾ NMR スペクトルからエクジゾンには 1 個のオレフィンプロトンが存在することが知られ、IR スペクトルからカルボニル基は 6 員環中にあることが示された。そこで二重結合がカルボニル基と共役していることを考え合わせるとエクジゾンはカルボニル基と二重結合に関してはつぎの 4 種の部分構造をもつ可能性がある。

そこでこのような環部の構造をもつステロイドをモデル化合物としてこれらの構造が 18-メチル基、19-メチル基の NMR 吸収の位置に及ぼす影響が検討せられた。その結果は、18 位のメチル基については、化合物 (6) では 0.66 p.p.m. で吸収し、これにモデル化合物から算出せられた $\Delta^{9(11)}$ -12-ケトンの寄与 +0.29 p.p.m. を加算すると 0.95 p.p.m. で吸収しなければならないことになる。一方エクジゾンの 18-メチル基のピークは 0.74

p.p.m. にあるので、エクジゾンに $\Delta^{9(11)}$ -12-ケトン構造を与えるとこの事実は説明が困難となる。 Δ^7 -6-ケトン、 Δ^4 -3-ケトン、 Δ^5 -7-ケトンについても飽和化合物との比較からこれらの構造の寄与を推定すると、それぞれ -0.13, 0, 0 p.p.m. となる。この値を (6) に加算すると、もしエクジゾンが Δ^7 -6-ケトン構造をもつならば 18-メチル基のピークは 0.53 p.p.m. 近傍、もし Δ^4 -3-ケトンならば 0.66 p.p.m., Δ^5 -7-ケトンならば 0.66 p.p.m. ということになる。いづれも実際の化合物の示す 0.74 p.p.m. とはことなる値であるが、水酸基の影響を考えるとエクジゾンは Δ^7 -6-ケトン、 Δ^4 -3-ケトン、 Δ^5 -7-ケトンの可能性があり、 $\Delta^{9(11)}$ -12-ケトンの可能性だけが除外されることになる。従ってさきに推定せられた (5) 式のような構造は再検討せられねばならないことになる。ところで、 Δ^7 -6-ケトン、 Δ^4 -3-ケトン、 Δ^5 -7-ケトン 10 種のモデル化合物について IR スペクトルの $\nu_{C=C}$, $\nu_{C=O}$ UV スペクトルの λ_{max} , ϵ を検討し、エクジゾンのそれらと比較したところ、その結果からはこれらの構造のうちでは Δ^7 -6-ケトンの可能性がもっとも高いようであった。

3. 呈色反応⁹⁾ つぎに呈色反応からその構造が検討せられた。とり上げられた反応は、Zimmermann 反応、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン (DNPH) との反応、塩化トリフェニルテトラゾリウム (TTC) との反応で、種々の構造のステロイド 45 種についてこれらの反応と構造との関連が詳細に検討せられた。エクジゾン自身については、Zimmermann 反応 -, DNPH 反応 +, TTC 反応 - であることと、上記の検討の結果と考え合わせると Δ^4 -3-ケトン構造は除外せられることになった。すなわち、これらの呈色反応とステロイドの構造との関連の検討の結果、 Δ^4 -3-ケトンについては (7) 形の化合物では Zimmermann 反応 +, (8) 形の化合物では

Zimmermann 反応 -, TTC 反応 + という知見が得られていて、エクジゾンの呈色反応からするとこれに Δ^4 -3-ケトン構造は与えにくい。また DNPH ともしきわめてゆっくりと、また加温してはじめて反応を示すという事実

からもオキシ基を3位におくことは不適当のようである。6-および7-ケトンはエクジゾンと同様に DNPH とゆっくりと反応して呈色する。これらの結果や III・2 に述べた結果を総合すると、エクジゾンは 4^7 -6-ケトンか 4^8 -7-ケトンかであろうということになる。なおこれらの呈色反応は 20 μ g 程度の試料についてシリカゲルの薄層上で検討せられた。

4. エクジゾンの反応¹⁰⁾ モデル化合物との比較から以上のようなかなりの知見は得られたが、さらにその構造を解明するためにエクジゾン自身の反応が検討せられ、(9) のような構造が推定せられた。まずエクジゾン

は白金やパラジウムを触媒とする水素化では 1 mol の水素と反応するが α , β -不飽和ケトン基は変化をうけない。 4^4 -3-ケトン, 4^8 -6-ケトン, 4^9 (¹¹)-12-ケトンの水素化や、既知の 4^8 -7-ケトンの水素化の結果と比較すると、この事実はエクジゾンの 4^8 -7-ケトン構造を推定させるもので、さきに示したスペクトルや呈色反応もこの構造を支持する。つぎにエクジゾンを塩酸で処理すると速やかにそのホルモンとしての活性は失われ、反応の生成物としてジエノン“A”とジエノン“B”の2種のケトンが得られる。これらのスペクトルを検討すると“A”ではエクジゾンの α , β -不飽和ケトン基が残存しているほかこれに共役する二重結合が新たに生成していることが知られ、また“B”ではカルボニル基に共役していない共役二重結合が存在することが知られた。化合物“A”は酸の作用で“B”に異性化する。このような事実や、“A”や“B”の UV スペクトルの吸収位置、分子吸光度を計算から予想される値や文献値と比較するなどしてこれらの構造を推定すると“A”には (10)、“B”には (11) の構造を与えるのが適当であるとの結論が得られ

た。なお“A”、“B”のマスマスペクトルからの検討では、エクジゾン→“A”、“B”の変化で 2 mol の水の分子が失われることが判明し、またモデル化合物の反応との比較から脱離される水酸基の一つは 25 位のそれであるこ

とが証明されたので、“A”、“B”に (10) や (11) の構造を与えるとすればこの反応で脱離されたもう 1 個の水酸基は 14 位に位していたものであるとするとこの結果がよく説明される。水酸基をこの位置におくとエクジゾンの接触水素化で 1 mol の水素が吸収せられることはこの水酸基が水素化分解をうけるとして説明せられる。

3 位の水酸基は、これまで知られている天然ステロイドがすべてこの位置に酸素官能基をもっていることから推してこの位置におかれた。さらにエクジゾンの過ヨウ素酸タ化の結果から 1 個の 1,2-ジオールグループの存在が知られ、また熱分解で Zimmermann 反応陽性のケトンが生成することから 3 位に隣接する 2 位または 4 位に水酸基 1 個が配されることになった。最後に残る 1 個の水酸基についてはエクジゾンのマスマスペクトルからその位置が推定せられた。すなわち質量 81 と 99 の位置にあらわれる強いピークにそれぞれ $C_6H_9^+$, $C_6H_{11}O^+$ を割りつけ、 $C_6H_{11}O^+$ の生成をつぎのような 20 位-22 位間の解裂によるものと解釈して水酸基 1 個が 22 位に位置することが推定せられた。

以上の研究からエクジゾンの構造のかなりの部分は解明せられ、残る水酸基 1 個の位置や不整中心の立体配置は不明のまま残されたが、これも X 線構造解析の方法で明らかにせられて、その構造が 2β , 3β , 14α , 22β , 25 -ペントキシ-5 β -コレスト-7-エン-6-オン (4) と決定せられた¹¹⁾。

VI. A, B 環のエポキシドの化学

ステロイドエポキシドの生成や反応については種々の立場から広く研究せられているが¹²⁾、最近も A, B 環だけについてもかなりの数の研究がみられるので、主としてコレステリン誘導体について若干の問題をとり上げたいと思う。

1. D.N. Kirk らの研究¹³⁻¹⁷⁾ ステロイドエポキシドと三フッ化ホウ素との反応は主として Henbest らによって研究せられたが、最近 Kirk らは 4-メチル-4-コレステン、6-メチル-5-コレステンおよびこれらの 3-置換体からみちびかれる 12 種の四置換エポキシドについて三フッ化ホウ素との反応を検討し、エポキシド環の立体配置や 3 位の置換基の影響などを系統的にしらべて、この反応を立体配座解析の立場から考察した。その

うちたとえば 4-メチル-4-コレステンのエポキシドについて¹⁵⁾、まずつぎの方法で出発物が合成せられた。

エポキシドの立体配置は 4 位にメチル基のないものとの分子旋光度の比較から定められたが、これらをベンゼン中で三フッ化ホウ素エテラートと反応させると結果はつぎようになる。

生成物の構造は、IR, NMR, ORD などの物理的方法により、またある化合物は合成によって確かめられた。また 5 位の立体配置は、移行する C-C 結合がエポキシド環の開裂位置を酸素原子より遠い方向から攻撃するであろうとの仮定から与えられた。なお、(13)→(14) の転位反応は 3β-アセトキシ誘導体では見られない。

6-メチル-5,6-エポキシド¹⁶⁾ではつぎの結果が得られた¹⁶⁾。すなわち、5α,6α-エポキシドについては、三フッ化ホウ素との短時間の反応で高収量で A-ホモ-B-ノルステロイド (15) が生成する。この反応は 3β-アセトキシ化合物についても同様に行われる。ところが 5β,6β-エポキシドの挙動はかなり複雑となる。すなわち、3β-アセトキシ-5β,6β-エポキシドについては、反応時間が 2 分程度の短時間の場合は約 60% の収量でフロルヒドリン (16) が得られるが、反応

の時間を長くすると (16) の収量は急速に減少して 2 種のケトンが新たに生成するようになる。この様は薄層クロマトグラフィーを用いて追跡せられた。これらのケトンには (17), (18) の構造が与えられたが、フロルヒド

リン (16) が三フッ化ホウ素の作用で (17) や (18) に変化することも確かめられた。3 位に酸素置換基のないものでは、無極性物質とともに (19) や (20) のようなケトンの生成が認められた。

Kirk らは 12 種のエポキシドについて生成物と収量とを丹念に検討したわけであるが、かれらの得た結果は、ケトンのタイプと収量に関してはつぎの表のようになる¹⁷⁾。ここで数字はケトンの % 収量で、(I) は (12) や (14) タイプのメチル基の転位で生成した 4-ケトンや 6-ケトン、(II) は (19) タイプの A-ノルまたは B-ノルの 5-アセチル化合物、(III) は (13) や (15) タイプの A-ノル-B-ホモまたは A-ホモ-B-ノルケトンである。

エポキシド	I	II	III
4-メチルコレスタン誘導体			
4α,5α-エポキシド	(42)	—	84
3-ケト-4α,5α-エポキシド	16	9	—
3β-アセトキシ-4α,5α-エポキシド	10	—	26
3α-アセトキシ-4α,5α-エポキシド	—	—	—
4β,5β-エポキシド	40	6	—
3-ケト-4β,5β-エポキシド	39	39	—
3β-アセトキシ-4β,5β-エポキシド	10	—	—
3α-アセトキシ-4β,5β-エポキシド	29	—	—
6-メチルコレスタン誘導体			
5α,6α-エポキシド	(30)	—	75
3β-アセトキシ-5α,6α-エポキシド	—	—	85
5β,6β-エポキシド	16	23	—
3β-アセトキシ-5β,6β-エポキシド	12	3	23

なおカッコに入っている値は初期生成物の転位を考慮した最終生成物についての値で、この関係はケトン (13) と (14) との場合が例となる。

さて、Kirk らはこれらの結果を立体化学の立場から解釈することを試みた¹⁷⁾わけであるが、その大要を数例についてのべる。

エポキシドの三フッ化ホウ素による転位反応はイオン

性の遷移状態を経て進行すると考えられていて、エポキシドの立体構造がオキシド環の開裂と同時に基の移行が行われるのに適している場合には遷移状態でカルボニウムイオンが完全に発現する必要はなくこのような場合の反応が優先すると考えられる。三置換エポキシドの場合には、カルボニウムイオン発現に好都合な第三級炭素原子のところでオキシド環が切れる方向に開裂が行われて反応が進むことが知られている。

ところで Kirk らは四置換エポキシド環の開裂の方向に関して“軸結合開裂”が優先するものと考えた。すなわちエポキシドの各種の開裂反応について知られているように開裂後の C-O 結合が軸結合となる方向に開裂が行われるというわけである。この考えによれば、たとえば 4 α , 5 α -エポキシドでは 4 位で開裂が行われ切れる C-O 結合の背面から 5, 10-結合が移行して反応が行われると考えられる。

5 α , 6 α -エポキシドについても同様に

一方“赤道結合開裂”が行われるとすると転位する基はメチル基となりつぎの反応がおこることになる。

これらの 5-メチルケトン (13) や (15) の転位生成物で表ではカッコに入っていたものであるが、この初期の生成物の転位反応がエポキシドを中間体とするものかどうかはわからない。

以上のように 4 α , 5 α -エポキシドと 5 α , 6 α -エポキシドとはちょうど対称的な関係と考えると同じタイプの反応がみられる。ところがこれと同じ関係にあると思われる 4 β , 5 β -エポキシドと 5 β , 6 β -エポキシドとはかなりことなる挙動を示す。すなわち 4 β , 5 β -エポキシドの反応ではメチル基の移動して生成したケトンが主生成物とな

るのに、5 β , 6 β -エポキシドからは 5 β -アセチル-B-ノルコレスタンが主に生成する。この理由として、Kirk らは“軸結合開裂”の結果できる 5 位のカルボニウムイオンについて (21) と (22) とのような極限立体配座を考えた。たとえば 5 β , 6 β -オキシドでは

ところで、モデルからみると (21) の場合は C₆-C₇ 結合が移行するのに好都合に位置しているし、(22) ではメチル基が移行に適しているようである。一方立体配座 (21) と (22) の安定性の点からは (21) の方が優先するものと考えられるので、(21) から予想される生成物 5 β -アセチル-B-ノルコレスタンが主生成物となり、少量生成物 5 α -メチル-6-オンは (22) の方から生成するのだと説明せられた。4 β , 5 β -エポキシドについても同様な考え方をすれば主生成物は 4 α -メチル基の移行した 5 α -メチル-4-オンとなり、少量生成物は A 環の縮小した 5 β -アセチル-A-ノルコレスタンとなる。

さらに Kirk らは 3 位置換の 4, 5-エポキシドや 5, 6-エポキシドの反応について 3 位の置換の影響を論じたが、アセトキシ基のような電子吸引性の置換基の存在では 5 位のカルボニウムイオンの生成が不利になり、フロロヒドリンの生成や“赤道結合開裂”などがみられるようになるとの観点からこの反応の立体化学を論じた。

2. そのほか Julia らは 4 位に置換基を導入する反応として、コレスタン、アンドロスタン、プレグナン系化合物を対象に 3 β -アセトキシ-4 α , 5 α -エポキシ化合物に対するグリニャール試薬の作用、その 4-メチル誘導体の水素化アルミニウムリチウムによる還元反応、また加水反応などを、5, 6-エポキシドの反応と比較しながら検討し、また 4, 5-二重結合への次亜臭素酸の付加反応もしらべて、この反応における 3 β -置換基の隣接効果を観察した¹⁹⁾。

Ponsold らは窒素を含むステロイドを合成する方法と

してエポキシド環をアジ化ナトリウムやアンモニアで開環してアジドアルコールやアミノアルコールを合成する方法を開発した²⁰⁾。また Tarbell らはエポキシドの開環反応を利用して (23)~(26) の化合物を合成し、 α -メト

キシ基、 α -メトキシ基のカルボニル基の吸収スペクトルに及ぼす効果を検討した²¹⁾。その結果から、 α -メトキシ基は IR におけるカルボニル基の伸縮振動吸収を高波数側にずらす効果をもつが、 α -メトキシ基はそのような効果を示さないこと、またこれらのケトンの ORD 曲線は対応するアセトキシケトンのそれと同様なずれをおこすことが示された。さらにまた 2,3-エポキシドについてはジメチルスルホキシドによる酸化反応が検討せられ、2 β ,3 β -エポキシ-5 α -コレストンからは 55% の収量で、また 2 α ,3 α -エポキシ-5 α -コレストンからは 45% の収量で 3 β -オキシ-5 α -コレストン-2-オンが得られることが知られ α -オキシケトンの簡便な合成方法となることが示された²²⁾。この反応ではこのほかに 5 α -コレストン-2,3-ジオンや 5 α -コレストン-2 β ,3 α -ジオールも生成する。Rao らは 2 β ,3 β -エポキシ-5 α -コレストンにヨウ化メチルマグネシウムの作用を検討し、この反応が 5 α ,6 α -エポキシドから類推されるのとはことなつて A-ノル化化合物を主に与えることを観察した²³⁾。すなわち

もっともこのような反応は C 環については

のような例がある²⁴⁾。

Reusch らは、テルペノイドの α , β -エポキシケトン類

がメタノール性アルカリの作用で環の縮小をうける例から推してこの方法がノルステロイドの合成方法として用いられないかと考え 4 α ,5 α -および 4 β ,5 β -エポキシコレストン-3-オンについてこの反応を試みたが、いづれからでも 4-メトキシ-4-コレストン-3-オンが主生成物となり A 環の縮小は認められなかった²⁵⁾。

同様な反応が 1 α ,2 α -エポキシ-5 α -コレストン-3-オンについても行われたが、この場合もやはり 2-メトキシ-1-コレストン-3-オンが生成し、A-ノルステロイドは得られなかったようである²⁶⁾。

4,5-エポキシ-3-ケトンの反応については、友枝グループのポリリン酸による反応の研究がある²⁷⁾。この反応は式に示すようなもので、

この方法によれば 4-エチルチオ-4-エン-3-オン化合物や 3,5-ジエンのジチアン、オキサチアン誘導体を合成することができる。この反応はコレストン誘導体ばかりでなく、他の系列のステロイドでも行われたが、16 α ,17 α -エポキシ-20-ケトンタイプのエポキシド環はこの反応に不活性で、このような系をもつ 4,5-エポキシ-3-オン化合物では選択的に A 環のエポキシド環だけ反応させることができる。

かれらはまた 4,5-エポキシドを経て 5 β -コレストン-2 α -オールを合成し、これから四酢酸鉛の作用で 2 α ,9 α -エポキシドが得られることを観察した²⁸⁾。

Collins らは、4,5-エポキシ-3-ケトンが三フッ化ホウ素や *p*-トルエンスルホン酸の存在で室温でケタールを与え、ケタールとなるとエポキシド環は水素化アルミニウムリチウムに対してかなり安定となることを認めた²⁹⁾。

このケタールは希酸でもとのケトンとなるから、この反応は、分子の他の部分だけを水素化アルミニウムリチウムで還元したいときに 4,5-エポキシ-3-オキシ基を保護する手だてとなる。

なおこれはコレスタン誘導体で行われた反応ではないが、(27) や (28) およびそれらの 1-デヒドロ化合物は光の作用で (29) のような化合物に変化することが認められたが、このような反応は 10 α -メチル化合物でも同様に行われることが最近示された³⁰⁾。

Nickon らは 4-コレステリン-3-オールについてヘマトポルフィリンの存在で光化学的酸素化反応を行い、つぎに示すような結果を得た³¹⁾。

環状アリールアルコールのエポキシ化では生成するエポキシド環が水酸基と同一の立体配置をとることが知られており³²⁾、これは過酸と水酸基との相互作用から説明されているが、同様な現象がコレスタン系の 19-オキシ化合物でも観察せられた³³⁾。

コレステリンや誘導体の 5 β ,6 β -エポキシドを接触還元すると、正常に開環せられた 3 β ,6 β -ジオールのような生成物のほかに酸素官能基の一部やその全部が失われた生成物が得られる例がかなり知られている³⁴⁾。筆者らはコレステリン β -オキシドについてこの反応を再検討し、これらの水素化分解反応の過程は、従来の提案の 3 β ,5 β -ジオールを経るとするよりも、 β -オキシドの 4-コレステリン-3 β ,6 β -ジオールへの転位がこの反応に関与していると考えの方が実験結果をよりよく説明できるといふ結果を得た³⁵⁾。すなわち、白金、ロジウム・白金、パラジウムを触媒として酢酸中でこの反応を行うと酸素官能基が水素化分解をうけて失われる度合はロジウム・白金、白金、パラジウムの順に増加し、ロジウム・白金、白金ではかなりの量生成する 3 β ,6 β -ジオール類はパラジウム触媒では全く生成しないことがわかった。もし水素化分解が 3 β ,5 β -ジオールを経て行われるものならば、白金やロジウム・白金ではかなりの部分が 5 位で開裂するのにパラジウムの場合にはほとんどが 6 位の方で開裂することになる。酢酸中室温での反応で触媒にこのような差があることは少々考えにくいことであるし、また 1-メチルシクロヘキセンオキシドのような化合物について試みたところからもそのようなことはないようであった。また 3 β ,5 β -ジオールの触媒還元を行ってみたが、この反応では原料がそのまま回収せられた。このような事実から 3,5-ジオールを水素化分解の中間体と考えるのは不適当のようで、アリル位の水酸基が容易に水素化分解を受けることやパラジウム触媒の異性化作用などを考慮してつぎのような反応経路を考えた。なお、パラジウムを用いると、式に示したような 3-ケトン、6-ケトンの生成もみられる。

ところでこの反応をエピコレステリン β -オキシドについて行くと、コレステリン β -オキシドの場合にくらべて炭化水素の生成量が非常に少くなる³⁶⁾。これはおそらく 4-コレステン-3 α , 6 β -ジオールでは 3 位の水酸基と 6 位の水酸基とが互に逆の方向をむいているので両者が同時に水素化分解をうけることが困難で、この水素化分解は S_N2 型の反応であることを示すものと考えられる。

A, B 環のエポキシドに関しては、さらに 6 位や 4 位などの位置と 19 位との間に酸素橋をもつ化合物も 19 位に置換基を入れる中間体として重要であるが、この化合物の合成や反応の主なことがらについては他に総説もあるのでこれにゆづる³⁷⁾。

V. B-ノルコレスタン誘導体の化学

B-ノルコレスタン誘導体については以前からいろいろと研究せられているが、最近にもいくつかの新しい知見が加えられたので主なものを紹介する。以下の式で 8 位, 9 位の立体配置はとくに示さない場合は 8 β , 9 α -構造を意味していることをおことわりしておく。

5-コレステンやその 3 β -置換体を酢酸中で接触還元すると 5 α -コレスタンやその誘導体が主生成物となる。B-ノルコレステリルアセタート (30) の還元でも主生成物は 5 α -化合物であろうと推定せられたこともあったが³⁸⁾ Dauben や他のグループによる再検討の結果、それは 5 β -化合物であるとせられた。Dauben らの結果は即報としては 1959 年, 1960 年に発表せられたが³⁹⁾、その詳細は 1963 年に出された⁴⁰⁾。

還元の主生成物 (31) を酸化するとケトン (32) となるが、これを水素化アルミニウムリチウムで還元すると 2 種のアルコールが 3 : 1 の割合で得られる。このうち少量生成物は (31) と一致する。3 位のケトンの金属水素化物による還元では赤道結合の水酸基をもつアルコールが主生成物となることが知られているので、(30) から導かれる 3 β -オキシ化合物が (32) からの少量生成物となることは 3 β -結合が軸結合であると考えられ、このことから 5 位の配置は β とせられた。同じ頃行われた他のグループの研究からも同じ結論が得られた⁴¹⁾。またケト

ン (32), (33) は 5 β -コレスタン-3-オン, 5 α -コレスタン-3-オンと同様な旋光分散曲線を示すことが見出された。このように (30) の接触還元では 5 β -化合物が主生成物となるが、(30) に過フタル酸を作用させると 5 α , 6 α -エポキシド (34) が高収量で得られる。

このエポキシド環が α 配置であることは、これに三フッ化ホウ素を作用させるとふつうのステロイドの場合とはちがって Westphalen タイプの転位反応が起こり、(35) が生成することから示された。(35) の構造はこのものやその酸化で得られる 6-ケトンの挙動からこのように定められた。この三フッ化ホウ素による転位反応はケトキシド (36) については B 環が 6 員環のステロイド

と同様に行われて Butenandt ケトン (37) を与える。なおこの際 (38) の副生も見られた。(34) 形の 5 α , 6 α -エポキシドはコレスタン系, アンドロスタン系の B-ノルステロイドについて Šorm グループによっても得られていたもので、その開裂反応がこのグループによってくわしく検討せられ⁴²⁾水素化アルミニウムリチウム還元ではジオール (39) が、接触還元による開裂ではジオール (40) が生成することが示された。また三フッ化ホウ素による転位生成物 (35) はこのエポキシドを酢酸と 100°C

に加熱しても生成することが観察せられた。異性体の 5 β , 6 β -エポキシドもつぎのコースに従って合成せられ、その反応が検討せられた⁴³⁾。

ところで (41) についてはその水酸基は第三級でありそのアルカリによる閉環で α -オキシドの異性体 (42) が得られたことから構造が定められたが、ふつうの 5-エンに対する次亜臭素酸の付加では 5 α -ブロム-6 β -オキシ化合物が得られることが知られているのでこの場合は付加の方向が逆になっていることになる。この β -オキシドの開裂反応は下の式に示すとおりで⁴⁴⁾、

この反応によれば (43) や (44) のような 5 α -B-ノルステロイドが比較的簡便に得られることになる。

さて、さきにもべたようにエポキシド (34) と (36) とは三フッ化ホウ素に対する挙動をことにする。Dauben らは、これは 3 位の置換基が水酸基であるか、オキソ基であるかによりこの位置が四面体構造、三角形構造をとり、このことが B 環、C 環の立体化学に影響する結果ではないかと考えて (37) と (45) との反応を比較検討した⁴⁵⁾。

(37) はさきにもでてきた Butenandt ケトンでその構造は *cis-anti-trans* の安定形をとっていることが示されている⁴⁶⁾。(45) についても同様な *cis-anti-trans* 形であることが確められたのち、これをアセチル化してア

ルカリで加水分解したところ、一部は (45) にもどるが新しいケトン (46) も同時に生成することが認められた。(46) の酸化で得られるジケトン (47) はアルカリの作用で安定形の (37) となる。同様なことは化合物 (48) についても観察せられた。

この変化はカルボニル基のとなりの位置の立体配置が変わった結果と考えられ、この場合は 5 位か 8 位、ないしはその両者がかかった結果であろう。この変化が単に 5 位の配置の変化のみでないことはつぎの事実から示された。すなわち

の反応で得られるジケトン (49) は (47) とことなる化合物であった。

転位生成物 (46) や (47) などについては Dauben らは旋光度のデータにもとづき 8 α -構造を与え、5 位の配置は未確定のまま残したが、これらの点についてはさらに他のグループによって検討せられた。

すなわち Šorm グループは⁴⁷⁾ (50) から出発してつぎのコースでエポキシド (51) に至り、

アルコール (52) についてはその IR から 3 位と 6 位の置換基の間に水素結合の存在することが認められ、 3α -オキシ、 5β -; 6α , 8α -エポキシドの構造が定められた。この方法は 5β -B-ノルステロイドの 3α , 6α -ジオキシ化合物についてこのグループによって認められた⁴⁸⁾水素結合の存在にもとづいている。さてこのエポキシドを接触還元で開裂するとアルコール (53) が得られるが、

このアルコールについては水素結合の存在から 5β 系の 3α , 6α -ジオールであることがわかったものの、相当する 8β -化合物とは一致しないことがわかった。 3β -オキシ化合物についても同様な開裂生成物が得られるが、これも相当する 8β -系化合物とは一致しない。

このようなことから (53) や (54) には 8α -構造が割当てられたが、(54) の A, B 環がシス縮合であることはつぎの反応で得られる (55) について 3 位と 6 位の間に水素結合の存在が認められることから示された。またジ

オール (56) はオキシドの開裂生成物 (53) のジオールと一致することが認められた。

また (54) の酸化で得られるケトン (57) は (58) か

らの転位生成物と一致するものであった。かれらはまた 5α -B-ノルステロイド 6-ケトンの 5 位の反転をも観察したが、その結果をまとめるとつぎようになる。

森沢は転位生成物 (57) の NMR スペクトルを測定して 18 位のメチル基が、 8β -化合物のそれにくらべて常に 0.11~0.21 p.p.m. 高磁場にあらわれることに着目しこれが 6 位のカルボニル基の影響と考えるためには B 環, C 環の立体配座から考えて (57) には 8α -構造を与えるのが適当であるとし、またモデルから考察した立体配座の安定性と 3α -プロトンの NMR スペクトルの考察から A, B 環にはシス縮合を与えこの系統の化合物に 5β , 8α -ステロイドの構造を与えた⁴⁹⁾。従ってこの方面からの研究からも Šorm らの主として化学的方法にもとづく結果と同一の結論が得られたわけである。

Šorm らはまた B-ノルステロイドの 4,5-二重結合への次亜臭素酸の付加を行い、 4β -ブロム- 5α -オキシ化合物が生成することを認めた⁵⁰⁾。

VI. おわりに

以上は主としてコレスタン誘導体に関係する事項を中心に最近の二、三の問題をとり上げた。ステロイドの化学という立場からすれば極くその一部分に過ぎず、またコレスタン誘導体ということからだけでもなおこのほかに加えねばならぬ問題があると思うが、この小文がこの方面の化学に従事せられる方々に何らかのお役に立つならば幸であると思う。(昭和 40 年 11 月 6 日受理)

文 献

- 1) 塩田, 化学と工業 **18** 1048 (1965)
- 2) R.B. Clayton, *Quart. Revs.* **19** 168 (1965)
- 3) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **38** 1890 (1955)
- 4) J.W. Cornforth, R.H. Cornforth, C. Donninger, G. Popják, Y. Shimizu, S. Ichii, E. Forchielli, E. Caspi, *J. Am. Chem. Soc.* **87** 3224 (1965)
- 5) P. Karlson, *Angew. Chem.* **75** 257 (1963) この総説の訳は、大西, 科学 **33** 565 (1963) また石井, 化学と生物 **2** 226 (1964) など参照
- 6) A. Butenandt, P. Karlson, *Z. Naturforsch.* **9b** 389 (1954)
- 7) P. Karlson, H. Foffmeister, W. Hoppe, R. Huber, *Ann.* **662** 1 (1963); W. Hoppe, R. Huber, *Chem. Ber.* **98** 2353 (1965)
- 8) H. Hoffmeister, C. Rufer, H.H. Keller, H.

- Schairer, P. Karlson, *Chem. Ber.* **98** 2361 (1965)
- 9) H. Hoffmeister, C. Rufer, *Chem. Ber.* **98** 2376 (1965)
- 10) P. Karlson, H. Hoffmeister, H. Hummel, P. Hocks, G. Spitteller, *Chem. Ber.* **98** 2394 (1965)
- 11) R. Huber, W. Hoppe, *Chem. Ber.* **98** 2403 (1965) なおモデル化合物 3, 4-ジオキシ-7-エン-6-オンの合成に関しては, C. Rufer, H. Hoffmeister, H. Schairer, M. Traut, *Chem. Ber.* **98** 2383 (1965)
- 12) たとえば C. Djerassi 編 *Steroid Reactions*, p. 593 (Holden-Day, 1963) など参照
- 13) J.M. Coxon, M.P. Hartshorn, D.N. Kirk, *Tetrahedron* **20** 2531 (1964)
- 14) J.M. Coxon, M.P. Hartshorn, D.N. Kirk, *Tetrahedron* **20** 2547 (1964)
- 15) M.P. Hartshorn, D.N. Kirk, *Tetrahedron* **20** 2943 (1964)
- 16) J.W. Blunt, M.P. Hartshorn, D.N. Kirk, *Tetrahedron* **21** 559 (1965)
- 17) M.P. Hartshorn, D.N. Kirk, *Tetrahedron* **21** 1547 (1965)
- 18) 合成に関しては M. Shiota, M. Nohira, M. Kawamoto, *Bull. Chem. Soc. Japan* **37** 751 (1964) をも参照
- 19) S. Julia, B. Decouvelaere, J.-P. Lavaux, C. Moutonnier, P. Simon, *Bull. Soc. Chim. France* **1963** 1221; S. Julia, J.-P. Lavaux, *ibid.* 1223 1231, 1238; S. Julia, B. Furer, *Compt. rend.* **257** 710 (1963); S. Julia, B. Decouvelaere, *Bull. Soc. Chim. France* **1963** 2476; S. Julia, C. Moutonnier, *ibid.* **1964** 321; S. Julia, P. Simon, *ibid.* 331; 5, 6-エポキシドの反応: S. Julia, C. Neuville, R. Kévorkian, *Compt. rend.* **258** 5900 (1964)
- 20) K. Ponsold, *Chem. Ber.* **95** 1727 (1962); *ibid.* **96** 1411 (1963); *J. prakt. Chem.* **20** 331 (1963); *Chem. Ber.* **96** 1855 (1963)
- 21) S.S. Stradling, D.S. Tarbell, *J. Org. Chem.* **29** 1170 (1964)
- 22) T. Cohen, T. Tsuji, *J. Org. Chem.* **26** 1681 (1961)
- 23) P.N. Rao, J.C. Uroda, *Tetrahedron Letters* **1964** 1117
- 24) B.G. Christensen, R.G. Strachan, N.R. Trenner, B.H. Arison, R. Hirschmann, J.M. Chemerda, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 3995 (1960)
- 25) W. Reusch, R. Le Mahieu, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 1669 (1963)
- 26) W. Reusch, R. Le Mahieu, *J. Org. Chem.* **28** 2443 (1963)
- 27) M. Tomoeda, M. Ishizaki, H. Kobayashi, S. Kanamoto, T. Koga, M. Inuzuka, T. Furuta, *Chem. Pharm. Bull.* **12** 383 (1964); *Tetrahedron* **21** 733 (1965); M. Tomoeda, M. Inuzuka, T. Furuta, T. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **13** 769 (1965); M. Tomoeda, T. Furuta, T. Koga, *ibid.* 1078
- 28) M. Tomoeda, T. Koga, *Tetrahedron Letters* **1965** 3231
- 29) D.J. Collins, J.J. Hobbs, *Chem. & Ind.* **1964** 1063
- 30) H. Wehrli, C. Lehmann, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **47** 1336 (1964)
- 31) A. Nickson, W.L. Mendelson, *J. Am. Chem. Soc.* **87** 3921 (1965)
- 32) H.B. Henbest, R.A.L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1957** 1958
- 33) M. Mousseron-Canet, M.B. Labeeuw, *Compt. rend.* **260** 4225 (1965)
- 34) 中馬, 日化 **64** 1486 (1943); Pl. A. Plattner, Th. Petrzicka, W. Lang, *Helv. Chim. Acta* **27** 513 (1944); Y. Urushibara, K. Mori, *Bull. Chem. Soc. Japan* **31** 1068 (1958); M. Shiota, T. Ogihara, Y. Watanabe, *ibid.* **34** 40 (1961) など
- 35) S. Nishimura, M. Shiota, A. Mizuno, *Bull. Chem. Soc. Japan* **37** 1207 (1964)
- 36) 塩田, 石谷, 西村, 日本化学会第18年会で講演, 同講演要旨集 p. 159 (1965)
- 37) T.B. Windholz, M. Windholz, *Angew. Chem.* **76** 249 (1964); K. Heusler, J. Kalvoda, *ibid.* **76** 518 (1964); 田辺, 第8回日本薬学会関東支部大会講演要旨集 p. 64 (1964) など
- 38) W.G. Dauben, G.J. Fonken, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 4736 (1956)
- 39) W.G. Dauben, G.A. Boswell, Jr., G.H. Berezin, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 6082 (1959); W.G. Dauben, *Bull. Soc. Chim. France* **1960** 1338
- 40) W.G. Dauben, G.A. Boswell, Jr., W. Templeton, J.W. Mc Farland, G.H. Berezin, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 1672 (1963)
- 41) G.H.R. Summers, *J. Chem. Soc.* **1959** 2908; J. Joska, J. Fajkoš, F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **25** 2341 (1960); T. Goto, L.F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 2276 (1959); T. Goto, *ibid.* **82** 2005 (1960) 参照
- 42) J. Joska, J. Fajkoš, F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28** 82 (1963)
- 43) J. Joska, J. Fajkoš, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28** 621 (1963)
- 44) J. Joska, J. Fajkoš, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28** 2605 (1963)
- 45) W.G. Dauben, G.A. Boswell, Jr., W. Templeton, J.W. Mc Farland, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 2302 (1963)
- 46) L.F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* **75** 4386 (1953); W.G. Dauben, G.J. Fonken, *ibid.* **78** 4736 (1956)
- 47) J. Fajkoš, J. Joska, F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **29** 652 (1964)
- 48) J. Fajkoš, J. Joska, J. Pitha, F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28** 2337 (1963)
- 49) Y. Morisawa, *Chem. Pharm. Bull.* **12** 1060 (1964) また Y. Morisawa, *ibid.* 1066 参照
- 50) J. Fajkoš, J. Joska, F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **30** 2615 (1965)