

【198】

氏名	朝子典彦 あさこつねひこ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第109号
学位授与の日付	昭和48年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	19-ノルステロイドの全合成に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 上尾庄次郎 教授 犬伏康夫 教授 井上博之

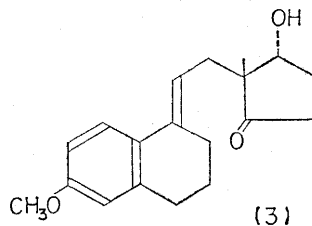
論文内容の要旨

著者は先に、Torgov らの報告した D-homoestrone の画期的な合成法に改良を加え、3-methoxy-8, 14-secoestra-1, 3, 5 (10), 9-tetraene-14, 17-dione (1) を中間体とする estrone の全合成法を確立した。

しかし、本法には工業的見地からながめ、なお改良すべき点として、(I) 光学活性体のより有利な合成法、および (II) 原料の一つである 2-methylcyclopentane-1, 3-dione (I) の容易な合成法の確立が考えられた。著者は、これらの点の追求と、全合成法による新しい生理活性物質の発見を主目的に本研究を行ない、ほぼその目的を達成した。

(I) 天然型光学活性ステロイドの有利な合成法の研究

著者は、ラセミ型全合成中間体を無駄なく天然型光学活性ステロイドに誘導することを企図し、まず (1) を NaBH_4 還元して得られる *rac*-17 α -hydroxy-3-methoxy-8, 14-secoestra-1, 3, 5 (10), 9-tetraen-14-one (3) を酸で閉環後、数工程を経て estrone 誘導體、ならびに 19-norsteroid 類に誘導し得ること、すなわち (3) が全合成中間体となり得ることを確かめた後、(3) をコハク酸半エステルとしキニーネを用い全合成の初期段階での光学分割を行ない、目的とする左旋性の化合物を得た後、副生する非天然型の中間体 (ent-3) を有利に天然型の中間体に変換させるために、二つの方法を用いてその目的を達した。

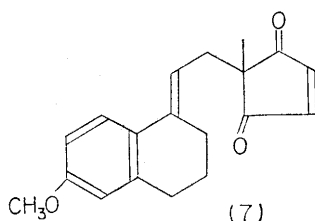


その一つは、(ent-3) を酸化して不斉炭素のない(1)に戻し光学分割に再使用することであり、今一つは、(ent-3) を 9, 14-epoxy 化合物を経て、水素基をケトンに、ケトンを水酸基に変えることにより D 環の

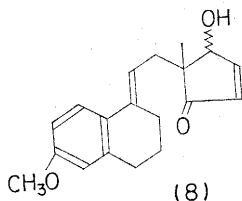
配置を逆転させ、天然型ステロイドへ変換する方法である。

(II) 新しい全合成ルートの開拓に関する研究

全合成の出発物質の一つ、2-methylcyclopentane-1, 3-dione (2) をより安価な 4-hydroxy-2-methylcyclopentane-1, 3-dione (4) によって代替することができるかどうかを調べるため、これを、6-methoxy-1-vinyl-1-tetralol (5) とチオ尿素とから得られる isothiuronium 塩(6)と縮合させると脱水反応を伴って反応し、3-methoxy-8, 14-secoestra-1, 3, 5 (10), 9, 15-pentaene-14, 17-dione (7) が得られた。



(7)を塩酸を用いて閉環すると、ステロイド骨格に導くことができる。しかし、本ルートでは光学分割に有利な中間体を経由することが不可能であるので、先に光学分割に有利な中間体として見出した(3)と同じタイプの secoketol 型の化合物を得るため、(7)を Meerwein-Ponndorf 還元で付して *rac*-17 α - および 17 β -hydroxy-3-methoxy-8, 14-secoestra-1, 3, 5(10), 9, 15-pentaen-14-one (8a および 8b) とし、(8a) を 9, 14-epoxy 化合物を経てステロイドへ、(8b) は estriol 型中間体を経て estrone に誘導することができた。

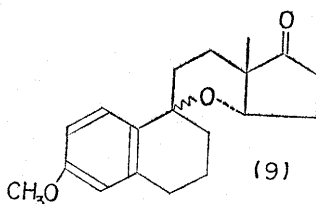


a : 17 α -OH

b : 17 β -OH

しかし、(8)は17位異性体の混合物で得られるので、その工程での光学分割は断念したが、もし微生物等により立体特異的に (7)→(8a or b) への変換が可能となれば、(8)を中間体とする方法は光学活性ステロイドの有利な合成法となるであろう。

なお、上記(8a)を経由する合成ルートを開拓中、たまたま9位の配置の異なる二種類の 3-methoxy-9, 14 α -epoxy-8, 14-secoestra-1, 3, 5 (10)-trien-17-one (9) を単離したので、その立体配置を決定した。



(III) 2-alkylcyclopentane-1, 3-dione 類の新合成法に関する研究

以上述べた全合成法に関する研究の結果、光学活性ステロイドを有利に得る点では(3)を経由する方法が最良と考えられたので、ここでその出発物質の一つである 2-methylcyclopentane-1, 3-dione (2) の容易な新合成法を開発するために研究を行なった。

著者の研究を開始した時点においては、(2)の合成法としては Panouse らの方法があるにすぎなかったが、著者は、4-cyclopentene-1, 3-dione (10) に ethylorthoformate を反応させ、2-alkylidene 体 (11) とし、ついで(11)を接触還元することにより(2)を収率良く得る簡単な方法を開発した。

(IV) 全合成法による薬理活性ステロイドの合成研究

最後に著者は、上述のようにして開発した全合成法を応用して、数種の新しい種類のステロイドを合成し、その薬理効果をしらべた。合成したものは、(I) 16位に置換基をもつ *rac*-16 β -ethyl-19-nortestosterone (12), (II) 19-ノル-18メチル型ステロイドの一つとして、*rac*-3-(3-oxo-17 β -hydroxy-13-ethylgon-4-en-17 α -yl)-propionic acid γ -lactone (13), (III) 合成が困難とされてきた equilin の誘導体の一つ、4¹-mestranol (14) の三種類である。

それらの薬理試験の結果、(13)は所期の如き利尿効果を示さなかったが、(12)は強い抗男性ホルモン作用を、また(14)は経口で mestranol の約4倍のエストロゲン作用を示した。

論文審査の結果の要旨

19-ノルステロイド系化合物としてはエストロン等の卵胞ホルモンは勿論、経口避妊剤として用いうる種々な合成黄体ホルモンがあり、また蛋白同化作用の顕著な化合物も知られている。本論文の著者は Torgov 等によりD-ホモエストロンの画期的な合成法が発表されるや直ちにその原理を応用して世界のいくつかの研究グループと前後してエストロンの全合成法を発表したが、本論文はこの方法によって光学的活性のエストロンを合成する場合の経済的に有利なラセミ体分割法の研究についてのべ、非天然型化合物を如何にして損失少なく天然型ステロイドに変換できるかについて論じている。また著者は上記の合成において使用される原料の一つである2-メチルシクロペンタン-1, 3-ジオンのかわりに、より合成の容易な2-メチル-4-ヒドロキシシクロペンタン-1, 3-ジオンを用いてエストラジオール、またはエストロンに導きうることを明かにした。またこれに関連して今迄未知であった2, 3の中間体の立体構造を明かにした。さらに著者は2-メチルシクロペンタン-1, 3-ジオンが著者の研究当時合成が甚だ面倒であったのでその改良法について研究し、これを容易にうる方法を確立した。

このようにして著者は著者の開発した方法によって3種の新しい19-ノルステロイド型化合物を合成し、その中に注目すべき薬理作用を有する化合物があることを明かにした。

以上本論文は19-ノルステロイド系化合物の新合成法について研究すると共にその方法によって合成した化合物中に薬学上注目すべき性質を有するもののあることを確認したものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。