

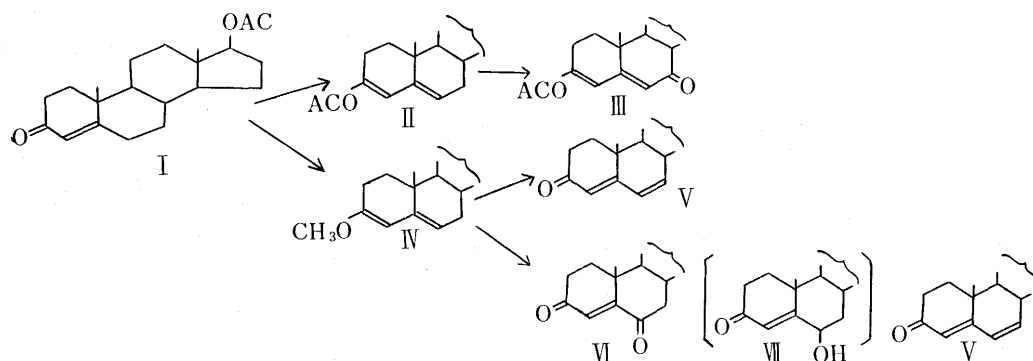
氏 名 安 田 喜 久 男
やす だ き く お
 学位の種類 薬 学 博 士
 学位記番号 論 薬 博 第 77 号
 学位授与の日付 昭 和 44 年 11 月 24 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
 学位論文題目 ステロイド系不飽和化合物の *tert*-Butyl Chromate の
 酸化に関する研究

(主 査)
 論文調査委員 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 上 尾 庄 次 郎 教 授 井 上 博 之

論 文 内 容 の 要 旨

tert-butyl chromate (以下 tBC と略記) は 1949 年 Oppenauer と Oberrauch により酸化剤としての有用性が見出されたものである。primary alcohol の酸化を aldehyde にとどめ得ること、通常の二重結合は攻撃しないことなどの特徴を有し応用範囲の広いものと考えられるにも拘わらず特に steroid 分野での報告は少ない。そこで著者はステロイド系不飽和化合物 (steroid olefin) の tBC 酸化に興味をもち、1-ene, 2-ene, 3-ene, 4-ene, 5-ene, 16-ene および 3,5-diene 誘導体 34 種について検討を行なって tBC の特異的酸化作用機序に関する知見を得ることができた。

1. Steroid 4-en-3-one の 3-enol acetate および 3-enol methyl ether の tBC 酸化

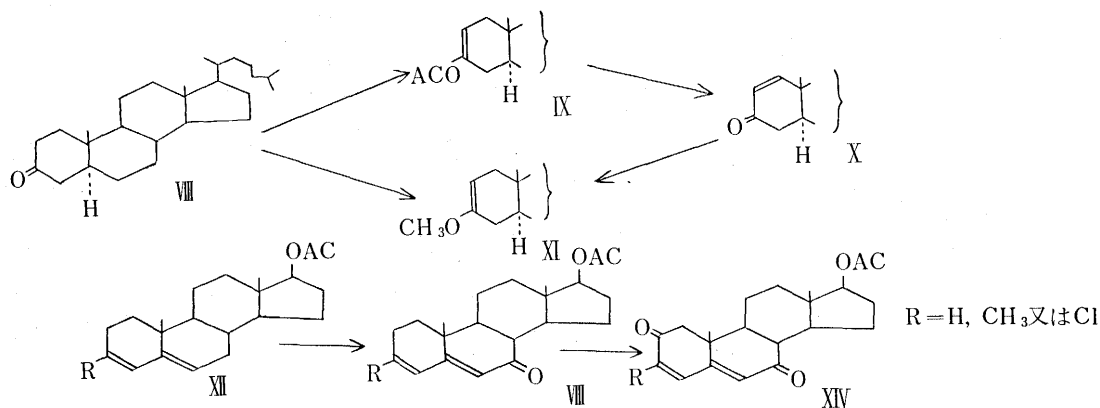


testosterone acetate (I) の 3-enol acetate (II) (3,5-dien-3-olacetate) の tBC 酸化では allylic oxidation (II→III) が起った。3-enolmethyl ether (IV) (3,5-dien-3-ol methyl ether) では dehydrogenation (IV→V) の起る場合 (tBC-AC₂O-CCl₄, 50~60°C 又は還流) と、6 位の oxygenation (IV→VI 又は VII) の起る場合 (tBC-CCl₄, 5~10°C 又は室温) のあることが分った。4-androstene-3, 17-dione および 17 α -acetoxypregesterone についても同様の結果を得た。

tBC による allylic oxidation については既に cholesteryl acetate を初めとしてよく知られた所(いずれも 5-ene から 5-en-7-one への酸化)であるが, dehydrogenation については tBC の作用としてはこれまで知られていなかった所なので更に検討を加えた。

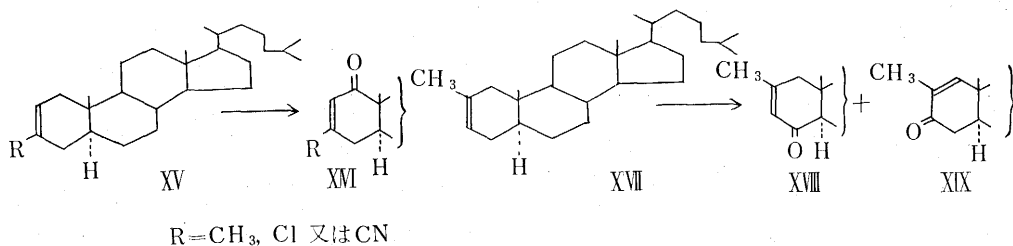
その結果, 2 α -chlorotestosterone acetate, 6 α -chlorotestosterone acetate, 17 α -acetoxy-6 β -chloroprogesterone および 17 α -acetoxy-6 α -methylprogesterone の 3-enol methyl ether はいずれも tBC 酸化によってそれぞれ対応する脱水素体 (4,6-dien-3-one) を与えることが分った。このうち 6-chloro-4-en-3-one の 3-enol methyl ether の場合は僅かながら 2 位での allylic oxidation (6-chloro-3-methoxy-3,5-dien-2-one を生成) が起った。類似化合物として 5-cholesten-7-one の 7-enol methyl ether (4,6-dien-7-ol methyl ether) についても tBC 酸化で dehydrogenation (3,5-cholestadien-7-one を生成) の起るのを認めた。

2. 5 α -Steroid 3-one の 3-enol acetate および 3-enol methyl ether の tBC 酸化



5 α -cholestan-3-one (VIII) の 3-enol acetate (IX) (2-en-3-ol acetate および 3-enol methyl ether (XI) (2-en-3-ol methyl ether) は共に tBC 酸化によって脱水素体 (5 α -cholest-1-en-3-one (X) を与えた。前述の如く 3,5-dien-3-ol methyl ether (IV) では緩和な条件で 6-oxygenation が起ったが、これと異なり 2-en-3-ol methyl ether (XI) では殆ど原料 ketone (VIII) の回収にとどまった。

同様に 17 β -acetoxy-2,2-dimethyl-5 α -androstan-3-one, 17 β -acetoxy-4,4-dimethyl-5 α -androstan-3-one および 17 β -acetoxy-5 β -androstan-3-one の 3-enol methyl ether を tBC 酸化してそれぞれ対応する脱水素体 (1-en-3-one 又は 4-en-3-one) を得た。2-methyl-5 α -cholest-2-en-3-ol acetate では低収率ながら 2-methyl-5 α -cholest-1-en-3-one を与えたが, 2-cyano-5 α -cholest-2-en-3-ol acetate



では殆ど原料回収に止まった。

関連化合物として 3 β -acetoxy-5 α -androst-17-one の 17-enol acetate および 17-enol methyl ether の tBC 酸化も試みたが共に原料或は原料ケトンの回収にとどまった。

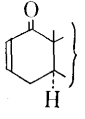
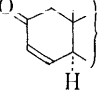
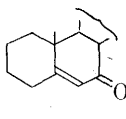
3. 3,5-Androstadiene 誘導体の tBC 酸化

3,5-androstadien-17 β -ol acetate (XII, R=H) の tBC 酸化によってまず 3,5-dien-7-one (XIII, R=H) を得、これを更に酸化して 3,5-diene~2,7-dione (XIV, R=H) を得た。同様に R=CH₃ 又は Cl の場合も、まず 3,5-dien-7-one 次で 3,5-diene-2,7-dione の得られることが分った。

4. 5 α -Cholestene 誘導体の tBC 酸化

5 α -cholestene 誘導体の tBC 酸化では下表のような結果を得た。これより、A環の monoene (1-, 2-, 3- および 4-ene) では3位の oxygenation が最も起り易く、1位又は4位がこれにつき2位では殆ど反応しないことが分った。

3位に置換基を有する 5 α -cholest-2-ene (XV, R=CH₃, Cl 又は CN) の tBC 酸化では、いずれも対応する 2-en-1-one (XVI) を与えた。

出発物質	生成物					
						
5 α -cholest-1-ene	29 %		17 %			
" 2-ene	47 %		17 %	14 %	1 %以下	
" 3-ene		20 %				
4-cholestene		30 %				
5- "						52 %

2-methyl-5 α -cholest-2-ene (XVII) では 2-methyl-2-en-4-one (XVIII) の他に少量の 2-methyl-1-en-3-one (XIX) が得られた。4-cholestene, 5-cholestene および置換基を有する 5 α -cholest-2-ene (XV と XVII) の反応結果は、三置換型 olefin における置換基から遠い allylic position での酸化という点で共通している。関連化合物として 5 α -androst-16-en-3 β -ol acetate および 17-chloro-5 α -androst-16-en-3 β -olacetate の tBC 酸化も試みたが、共に酸化開裂の方向に反応が進行して enone product を得ることはできなかった。

5. 実験結果の考察

第4項に示した結果から、steroid olefin (ケトンのエノル誘導体を除く) の tBC 酸化は homolytic reaction であって、二重結合に対して axial な位置からの attack が最も起り易いが、それに加えて、transition state での立体障害がより少なく、熱力学的安定性がより大きい位置での反応がより起り易いと考えた。これに対してケトンのエノル誘導体の場合は更に複雑であるが、3-methoxy-3,5-androstadien-

17 β -ol acetate の酸化で 6 β -hydroxytestosterone acetate が生成したことから, tBCのaxial attack については allylic oxidation の場合と共通のものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文はステロイド不飽和化合物の tert-butyl chromate 酸化について研究を行なったものである。

tert-butyl chromate の酸化は選択的なものであることが知られ, その有用性が認められていたにもかかわらずステロイドの分野ではほとんど研究されていなかった。著者は種々のステロイド不飽和化合物を合成し, これらについて本酸化反応を検討し, ここにえられた実験結果から反応を (1)アリール位での酸化が起る場合 (2)脱水素反応が起る場合 (3)二重結合に酸化が起る場合 (4)ほとんど反応しないか, 起っても開裂の方向へ進む場合に大別し, 構造と反応形式について実験結果からの帰納により一般的傾向を明らかにした。

以上のようにステロイド不飽和化合物の t-butyl chromate 酸化について多くの知見を与えたものとしてステロイド化学の分野で寄与する点が少なくない。

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定する。