

氏 名	中 島 重 勝 なか しま しげ かつ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 49 号
学位授与の日付	昭 和 42 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	2-および3-ケトステロイド類の空気酸化における置換基の影響に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 富 田 真 雄 教 授 上 尾 庄 次 郎 教 授 藤 田 栄 一

論 文 内 容 の 要 旨

ステロイドホルモンの中間体の合成において、 C_{11} 位に置換基を有する A2 の epoxydation 及び addition 反応, また A 環に置換基を有する C_{11} 位の α -tosylate の acetolysis に就いては興味ある結果が報告されている。

著者は C_{11} 位に置換基を有し A 環にカルボニル基をもつケトステロイドの空気酸化反応での置換基導入の影響を探索, 更に B, C 環に二重結合を導入した場合にまで進展させ, ESR の観点より併せて解析を試みた。

(1) 2-oxo-5 α -steroid の酸化反応

酸素はエノール化の方向即ち C_3 位のみを攻撃し, 3-oxo-5 α -steroid より得られる 2,3-diketone と同一物を与える。 C_{11} 位のカルボニル基の導入による影響はみられない。

(2) C_{11} 位に置換基を有する 3-oxo-5 α -steroid の酸化反応

カルボニル基, メチレン基, メチル基が導入されると 2,3-diketone のほかに 3,4-diketone が副生する。 α - 及び β - 水酸基の影響は見られない。

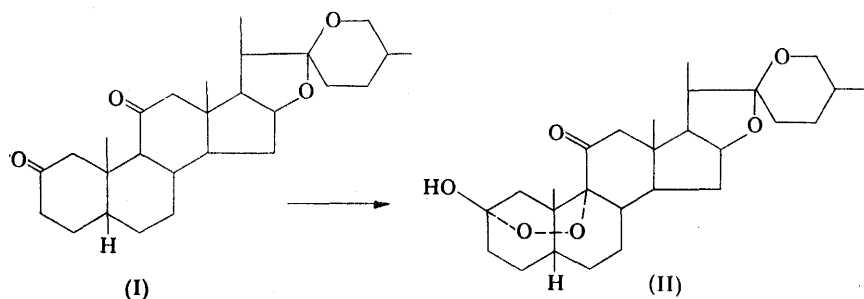
(3) B, C 環に二重結合を有する 3-oxo-5 α -steroid の酸化反応

46 の場合は 2,3-diketone のほかに更に酸化が C_4 位におこったと考えられる trienone 型の酸化生成体が得られ, 接触還元により 5 α 及び 5 β の 2-acetoxy-3-ketone 体得られることより構造を確認した。47 の場合は 2,3-diketone よりむしろ 3,4-diketone の生成が多い。49 の場合は 2,3-diketone のほかに 3,4-diketone が副生するが, 411 及び 12-メチレンの場合は不飽和結合の導入の影響はみられない。

(4) 2- 及び 3-oxo-5 β -steroid の酸化反応

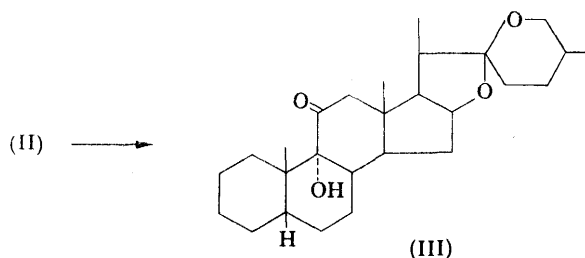
3-oxo-5 β -steroid は Camerino 等の報告のように C_4 位のみ酸素の攻撃がなされ 3,4-diketone を生成する。 C_{11} 位へのカルボニル基の導入の影響はみられない。2-oxo-5 β -steroid は C_{11} 位及び C_3 位の両

方に酸化の攻撃がなされ 1,2-diketone と 2,3-diketone が生成する。C₁₁ 位へのカルボニル基の導入の影響は（化合物（I）の場合には）2,3,11-triketone が少量単離されるだけで主成積体は transannular type の peroxide (II) である。



（5） Peroxide (II) の構造

元素分析値より（I）より酸素が2個多いものに相当し IR, NMR スペクトルより水酸基（三級），カルボニル基が，ORD より C₂ 位のカルボニル基が消失し且つ C₁₁ 位のカルボニルの α 位に axial 置換基の存在が予想された。（II）は容易にアセチル化され，またアセタートは鹼化すると（II）にもどる。一方（II）は亜鉛，酢酸で処理すると開環することが出来，これより更に C₂ 位のカルボニル基を部分還元アセタートに誘導し，チオニクロライドと反応させると共役ケントが生成することより C₉ 位の置換基（水酸基）の存在が明かにされた。（II）はさらにA環の置換基を除去し，9 α -hydroxy-5 β -spirostan-11-one(III)に誘導した。



（6） 9 α -Hydroxy-5 β -spirostan-11-one の合成

peroxide (II) の構造確認のため 25D-spirosta-4,9(11)-dien-3-one を出発原料とし，9 α ,11 β -dihydroxy-25D-spirosta-4-en-3-one 9 monoacetate を経て（III）を合成し（II）より誘導したIIIと同定した。

（7） Oxo-steroid の酸化成積体の ESR

oxo-steroid の酸化反応時の ESR に関する Russell の研究により可成り安定な alicyclic semiquinone 型の radical anion が検出され，A 環内のカルボニル基の位置の区別並びに A/B 結合の性質が容易に解析できることが明かにされた。著者はこの点を更に検討の結果，特に置換基を有する 3-oxo-5 α -steroid においては各化合物により生成する2つの radical anion (42 及び 43) の生成，減衰速度は夫々異なり，且つ生成濃度にも差のあることを明かにした。定性的には C₁₁ 位にメチル基，メチレン基，カルボニル

基, さらに不飽和結合が C_7 位及び C_9 位に導入されると2つの radical anion の最高濃度比は他に比較して差異のあることを見出し, product analysis の結果に一致した。

ESR スペクトルより得られる hyperfine splitting constant 及び McConnell の式より算出される隣接水素と π 軌道との dihedral angle は置換基導入により若干異った値を示し, A 環の conformation の異なることを示唆する。

未置換の 3-oxo-5 α -steroid は一般に磁氣的に non-equivalent な4つの水素のカップリングにより14本のパターンを示すが, C_{11} 位に置換基を有するものはパターンが異なり2つの axial 水素が磁氣的に equivalent であることを示した。radical anion の conformation をもとにして 5 α , 5 β 系夫々の 41, 42, 43 の conformational energy を算出した結果, 5 α 系では 42 > 43 > 41, 5 β 系では 43 > 41 > 42 の順に安定度が減少することを明かにし, 酸化反応の酸素の攻撃する優位な位置は律速段階と考えられるエノールの熱力学的な相対的安定性に支配されることを明かにした。

(8) 酸化反応考察

3-oxo-5 α -steroid の空気酸化における置換基導入の影響は主として不飽和結合導入により生ずる conformational distortion によりA環を幾分変形させ, 酸化反応の律速段階の 42- 及び 43- エノールの相対的安定性の割合に変化を起させるためにあると考察した。

5 β 系の 2, 11-diketone (I) よりの abnormal な peroxide (II) の生成は C_2 位のカルボニルのエノール化生成時に C_{11} 位のカルボニルとの間に $n-\pi$, $\pi-\pi$ の electronic interaction が ORD より予測され, このため C_{11} 位の α 位の C_9 位が活性化され酸素の攻撃が起り, 続いて生成する hydroperoxide が nucleophilic addition で C_2 位のカルボニルと hemiketal 類似の環形成をするものと考察した。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容は C_{11} 位に置換基を有しステロイドのA環にカルボニル基を有するケトステロイドの空気による酸化反応での置換基導入の影響を検討し, これをさらに B, C 環に二重結合を導入した場合にまで進展させて, ESR の見地より併せて解析を試みたものである。

C_{11} 位にカルボニル基あるいは他の置換基を有する種々のステロイド類すなわち 2- および 3-oxo-5 α -steroid, 2- および 3-oxo-5 β -steroid, B, C 環に二重結合を有する 3-oxo-5 α -steroid 類多数についてカリウム t -ブトキシライドの存在の下酸素による酸化反応を行ない, その生成物について精細な吟味を加えた。これらの一連の酸化反応において 25D-5 β -spirostan-2, 11-dione の場合には peroxide 型の化合物の生成することを知り, 本化合物について研究の結果その構造を化学的に明らかにした。またこれらの oxo-steroid 類の酸化生成体の ESR を測定し論議を加え, この酸化反応の反応機構を考察した。

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。