

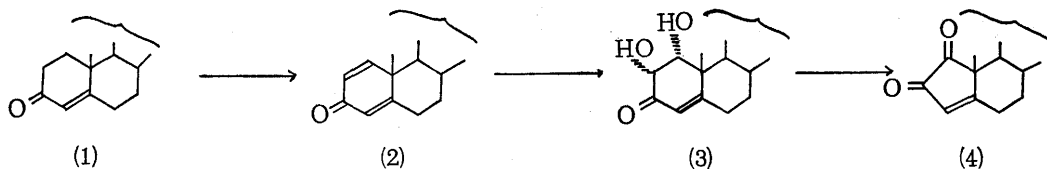
氏 名	吉 田 圭 治
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 21 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	A-Nor-3(5)-ene-1.2-dione Steroid の合成ならびにその誘導体に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 富 田 真 雄 教 授 上 尾 庄 次 郎 教 授 藤 田 栄 一

論 文 内 容 の 要 旨

1960年久保田，武田は $1\beta\cdot2\beta\cdot3\alpha$ -trihydroxy-25D-spirost-4-en-3-one を二酸化マンガンを酸化すれば，A-nor-25D-spirost-3(5)-ene-1.2-dione を生成することを報告している。このような環縮小反応による特異なA環構造を持つ A-nor 化合物の合成法は，他の文献にもその例がなく，全くあたらしい方法で A-nor 化合物の興味ある合成法の一つである。著者はこのあたらしい環縮小反応に興味を持ち，A-nor-3(5)-ene-1.2-dione 型化合物の合成ならびにその反応についての検討と，それらの誘導体の合成についての研究を行なった。

〔I〕 A-Nor-3(5)-ene-1.2-dione 型 steroid の合成研究

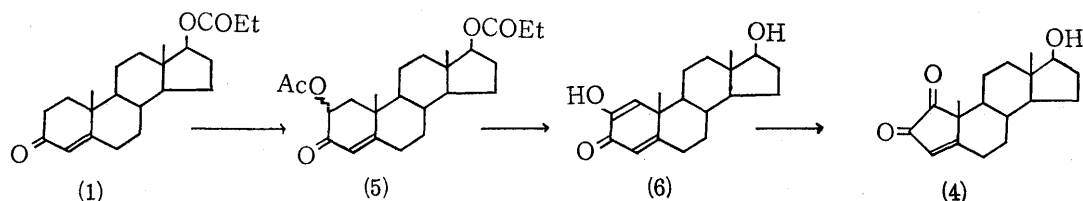
久保田らが spirostane 系化合物について行った環縮小反応が，他の steroid 類についても同様に進行するであろうとの予想のもとに 1.2-dihydroxy-4-en-3-one steroid についての二酸化マンガンを酸化を検討したすなわち六種の steroid 類について 4-en-3-one 化合物(1)を原料として 1.2-dihydroxy-4-en-3-one 化合物(3)を合成，(3)について二酸化マンガンを酸化による環縮小反応を行ない，それぞれ相当する A-



nor-3(5)-ene-1.2-dione steroid 類(4)をあらたに合成した。かつ $C_1\cdot C_2$ 位の水酸基が α 配位である $1\alpha\cdot2\alpha$ -dihydroxy-25D-spirost-4-en-3-one でも久保田らの報告せる β 配位の化合物と同様に反応することを確認した。かくしてこの環縮小反応が一般の steroid 類にも応用し得る一般に適用できる A-nor-3(5)-ene-1.2-dione steroid の優れた合成法であることを確認した。

更に本反応の機構の検討中に $2,17\beta$ -dihydroxyandrosta-1.4-dien-3-one(6) が二酸化マンガンをまたは nickel peroxide により同様に環縮小反応を起して 17β -hydroxy-A-norandrost-3(5)-ene-1.2-dione(4)

を生成することをあらたに発見し、その生成機構に検討を加えた。このあたらしい環縮小反応は久保田ら

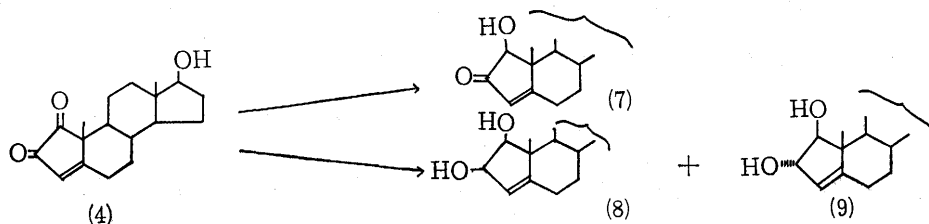


の報告せる前法に比し収率は劣るが、testosterone propionate (1) を出発原料とする(4)の合成法としては diosphenol (6) の合成が簡単なことより、全般的収率の上昇、使用する試薬の経済性、合成日程の短縮、大量生産の可能などの諸点において優れた方法であり、A-nor-3(5)-ene-1,2-dione 誘導体合成原料としての本化合物の製造に大いにその効果を発揮した。

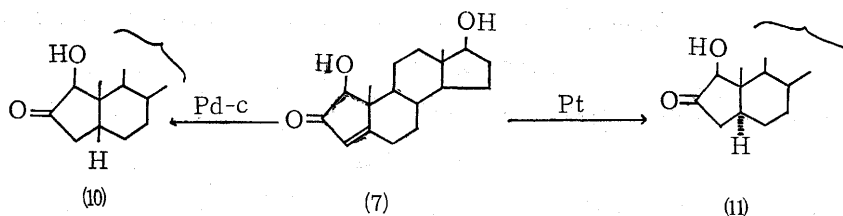
〔II〕 A-Nor-3(5)-ene-1,2-dione 型化合物の反応性ならびにその誘導体についての研究

androstane 系の A-nor-3(5)-ene-1,2-dione 化合物(4)について、その carbonyl 基の反応性、二重結合の接触還元、およびその結果生成する飽和 ketol 類の還元反応、異性化反応などについて検討を加えた。

(i) Carbonyl 基の反応性：(4)の亜鉛-酢酸、液安-リチウムでの還元では C₁位の carbonyl 基のみが還元された 1 β , 17 β -dihydroxy-A-nor-androst-3(5)-en-2-one(7) を生成したが、metal hydride での還元では二個の carbonyl 基とも還元された A-norandrost-3(5)-ene-1 β , 2 β , 17 β -triol (8) および 1 β , 2 α , 17 β -triol(9) の epimer を生成した。また carbonyl 試薬との反応では C₂位の carbonyl 基とのみ反応することを確認した。



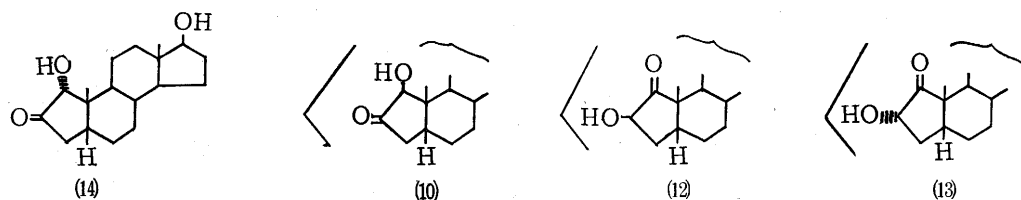
(ii) 二重結合の接触還元：不飽和 triol (8), (9)のパラジウム炭素での接触還元では C₂ 位の水酸基の hydrogenolysis の起きた A-nor-5 β -androstane-1 β , 17 β -diol を生成したが、無水アルコール中白金での接触還元ではそれぞれ相当する5 β 系の飽和 triol を生成した。一方不飽和 ketol(7) のパラジウム炭素での接触還元では 5 β 系の飽和 ketol(10) を生成したが、無水アルコール中白金での接触還元では予期に反して 5 α 系の飽和 ketol(11) のみを生成した。このように A-norsteroid における 3(5)位の二重結合の接触還元で 5 α 系の化合物のみが特異的に得られるということは、文献にも例がなく大変興味ある結果である。



(iii) 飽和 ketol の還元反応および異性化反応：上記の飽和 ketol (10) はアルミナクロマトにより容

易に異性化して 2 β -hydroxy-1-ketone(12) を生成し、(10)および(12)は更にアルカリによりそれぞれ 2 α -hydroxy-1-ketone(13) に異性化することを見出した。これらの ketol 類(10), (12), (13)の構造は、それぞれ LiAlH₄ で還元して diol 類に導くことによって決定した。その結果 17 β -hydroxy-A-nor-5 β -androstane 系の C₁, C₂ 位における diol の可能な異性体四種類を全部合成することができた。しかし ketol 類については 1 α -hydroxy-2-ketone(14) のみが未合成であるので、このものを 2, 17 β -dihydroxy-A-nor-5 β -androst-2-en-1-one を出発物質として別途に合成した。この ketol(14) は不安定な ketol でシリカゲル, アルミナ, 酸, アルカリにより容易に異性化して 2 α -hydroxy-1-ketone(13) を生成する。

かくして 17 β -hydroxy-A-nor-5 β -androstane 系の C₁, C₂ 位の可能な ketol 異性体四種類を全部合成することができたので、これらの ketol 類の安定性の順序を異性化の難易により下記のごとく決定するとともに、これらの順序が南原らの報告せる 3 β -hydroxy-5 α , 14 β -androstane 系の C₁₆C₁₇-ketol 類の



安定性の順序と全く逆の結果であることを見出し、その原因が A-nor-5 β 系 steroid における 1 α -H と 11 α -H との steric interaction によることを推定した。

また 17 β -hydroxy-A-nor-5 α -androstane 系の C₁, C₂-ketol については 1 β -hydroxy-2-ketone(11) のみしか得られていないが、このものが未知 ketol 異性体中最も安定な ketol であることを推定した。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容は多数の 1,2-dihydroxy-4-en-3-one 型 steroid について環縮小反応を行なって A-nor-3(5)-ene-1,2-dione 型 steroid を合成し、ついでこれらの化合物の種々の反応性を検討したものである。

まず著者は種々の steroid について 4-en-3-one 型化合物を原料として 1,2-dihydroxy-4-en-3-one を合成、ついで二酸化マンガ酸化による環縮少反応を行ない、それぞれ対応する A-nor-3(5)-ene-1,2-dione steroid をあらたに合成、本反応が一般 steroid 類に広く適用し得る合成法であることを明らかにした。

ついで A-nor-3(5)-ene-1,2-dione 型化合物について、その carbonyl 基の反応性、二重結合の接触還元、およびその結果生成する飽和 ketol 類の還元反応、異性化反応などについて吟味の結果数々の新見を得た。

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。