CORE Metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

東北大学機関リポジトリ TOUR Tohoku University Repository

C/D-cis-Androstanesの立体化学に関する研究

著者	細田 宏
号	60
発行年	1971
URL	http://hdl.handle.net/10097/15730

氏　名（本籍）	細（ほそ）田（だ）　宏（ひろし）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬第60号
学位授与年月日	昭和47年2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	C／D－*cis*－Androstanesの立体化学に関する研究

（主　査）
論文審査委員　教授　南原利夫　教授　竹本常松
教授　加藤鉄三

論 文 内 容 要 旨

ステロイドが示す顕著な生理作用はステロイド核の両極，とりわけD環に位置する酸素官能基とレセプターとの相互作用がきわめて重要な因子であると推測される。そのためステロイドの基本骨格cyclopentanoperhydrophenanthreneの融合環系のうちC／D環の融合形式が立体構造上ことのほか重要視されている。事実内因性のステロイドホルモンをC／D-*cis*に修飾すると一般に生理活性の消失ないしは著るしい減弱を来すことが明らかにされている。一方，強心性ステロイドでは天然品の保有するC／D-*cis*構造が17β位不飽和ラクトン環と共に生理作用発現の必要条件となつている。近年，分子生物学の目覚ましい進歩に伴い，生理活性物質の作用機作を分子レベルでとらえようとする数多くの試みがなされているが，ステロイドにおいてもその劇的な生理作用を説明する上に立体配座という概念の導入が必要とされるにいたつている。

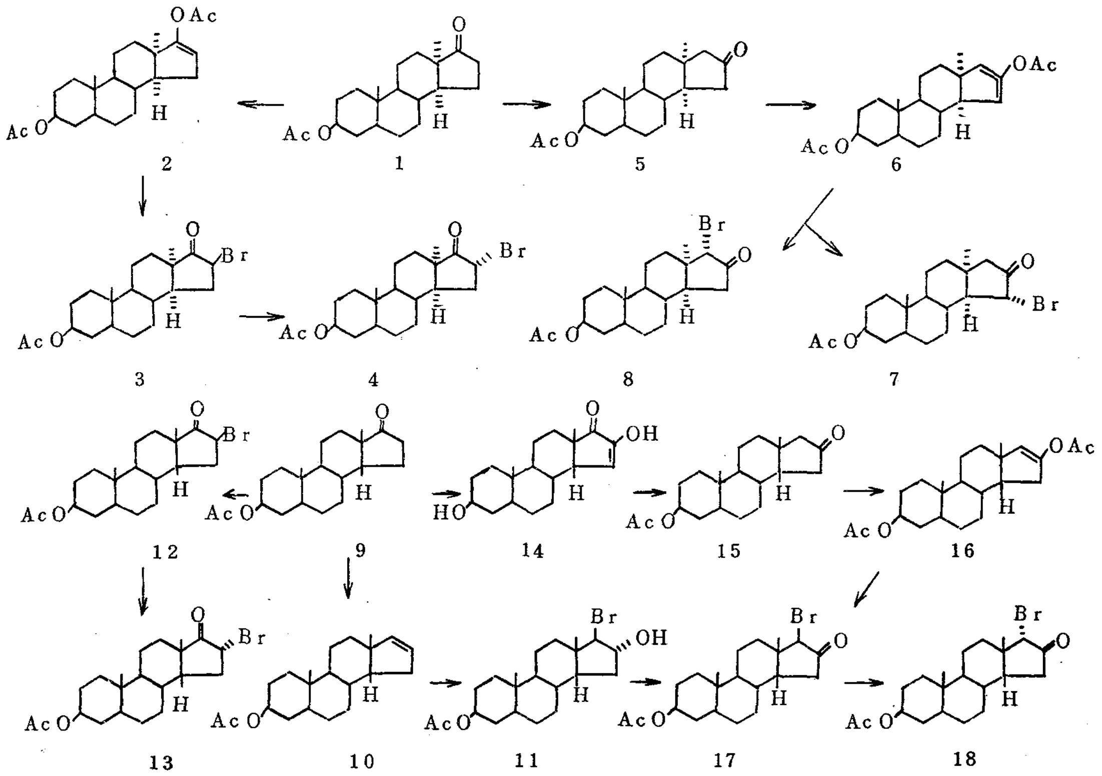
すでにステロイドD環については分光学的データにもとづいて立体配座解析が試みられている。しかし，これらはいずれもC／D-*trans*系ステロイドであり，*cis*系については今日までみるべき成果にとぼしい。

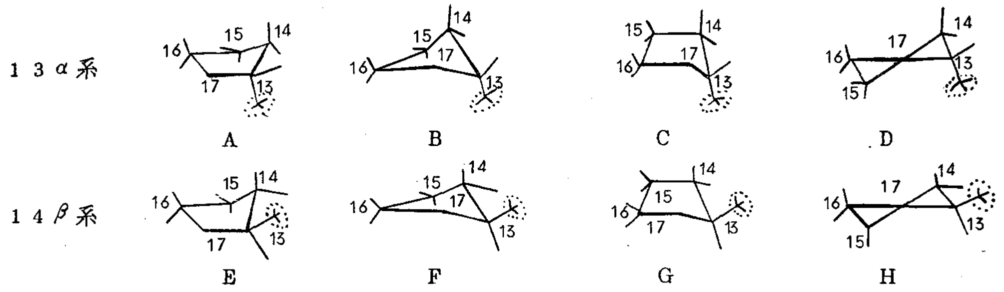
このような観点からC／D-*cis*融合の14βならびに13α系ステロイドをとりあげD環の立体配座解析を中心に立体化学的研究を行なつた。

1. α-Bromo Ketoneの合成ならびに立体配座解析

ステロイドのα-ハロケトン体はIR，UV，NMRスペクトルならびにORD，CD曲線が炭素-ハロゲン結合の性質さらに融合環の立体配座に関する知見を与えるため以前から少なからず検討がなされている。従来，この種の研究はステロイドD環に関しては，ほとんどがC／D-*trans*体に限られており，これと環融合を異にするC／D-*cis*体についても同様の観点から非常に興味がもたれる。そこで13α-ならびに14β-androstane系D環のα-bromo ketone（3，4，7，8，12，13，17，18）を合成し，それぞれの構造はFieserらの方法に準じて決定した。

これらのα-bromo ketoneならびにそのparent化合物のIR，UV，ORDならびにCDスペクトルなど分光学的データから推測される炭素一臭素結合の性質をC／D-*cis*ステロイドのD環がとり得る立体配座すなわちβ-envelope型（A，E），half-chair型（B，D，F，H）ならびにα-envelope型（C，G）と比較してD環シクロペンタノンの立体配座を決定した。また，16-bromo-17-ketoneについてはそのNMRスペクトルにおける16位プロトンの結合定数を実測した。この実測値を計算値と比較することによつて得られる結果からも同様の結論に達



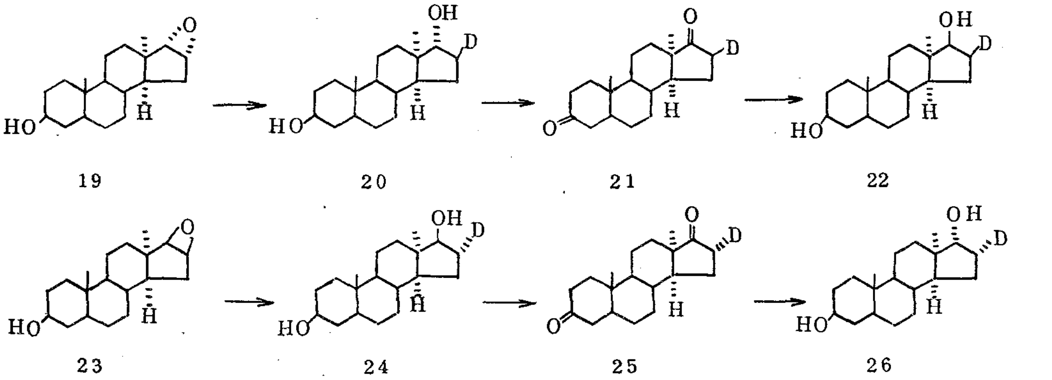


Compound	C-Br Bond	Conformation
3	bisectional	A or B
4	bisectional	A or D
7	bisectional	B or C
8	quasi-equatorial	A or B
12	quasi-axial	E or H
13	quasi-equatorial	E or H
17	quasi-axial	E or F
18	quasi-equatorial	F or G

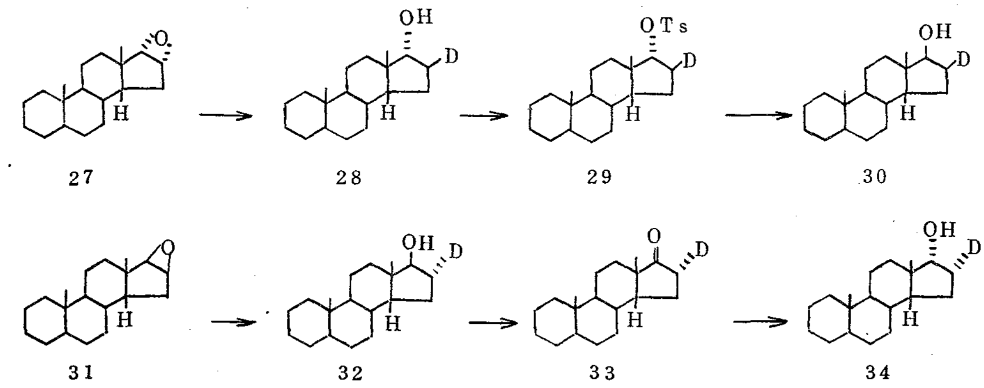
した。さらにα－アクシヤルハロケトン則がC／D－*cis*ステロイドの５員環にも適用されることを見い出した。

2. １６－Deuterio－１７－ols の合成ならびに立体配座解析

C／D－*cis*－androstane系の１７－hydroxy体をとりあげNMRスペクトルからD環シクロペンタンの立体配座について検討した。１６位に立体特異的に重水素が導入された化合物では１７位プロトンはAX型のX部分となりシグナルは単純化され，しかも通常のジ置換体の場合にみられる相互作用のおそれはなく立体配座解析の目的に適切である。そこでまずepimeric 16－deuterio－13α－androstan－17－ols（２０，２２，２４，２６）の合成をおこなつた。(1)を出発原料として数工程で得られる16，17－epoxide（１９，２３）をそれぞれ$LiAlD_4$で環開裂し*trans*－16－deuterio－17－ols（２０，２４）を製した。*cis*－16－deuterio－17－ols（２２，２６）は（２０），（２４）をそれぞれクロム酸酸化に付して（21），（25）とし，ついで$LiAlH_4$還元して得た。



一方，epimeric 16－deuterio－14β－androstan－17－ols（２８，３０，３２，３４）は１３α系と類似の反応を適用して得たが（３０）については（2.8）の17－OH基をWalden反転させて製した。



得られた16-deuterio-17-olsについて$CDCl_3$中D_2Oの存在下NMRスペクトル（60 MHz）を測定し，結合定数を実測した。これを期待値と比較することにより13α系ではBないしC，14β系でもそれに対応するFないしGの立体配座をとるものと結論された。

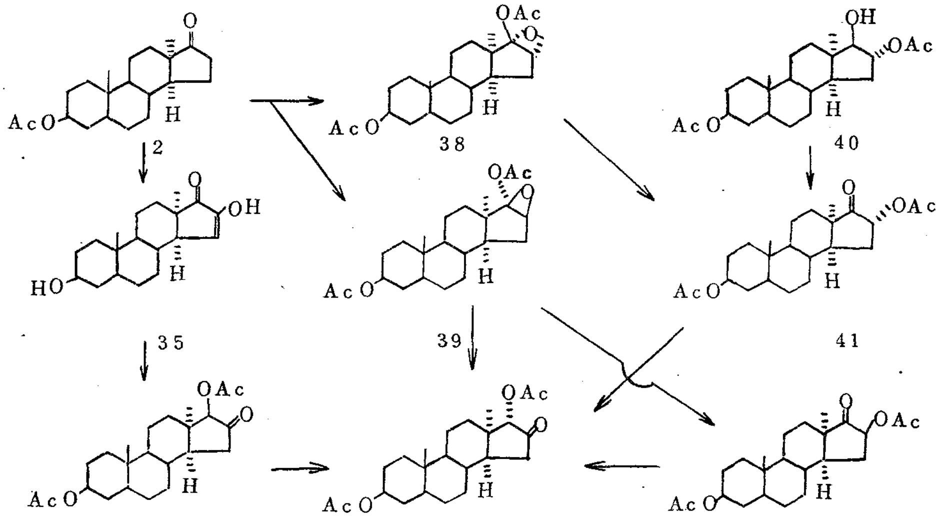
Configuration of H-16 and -17	Conformation A, E	B, F	C, G	Found 13α	14β
16β , 17α	2.2	0	0	0	0
16α , 17α	8.2	7.4	5.2	5.1	5.1
16α , 17β	2.2	5.1	7.1	7.1	6.5
16β , 17β	8.2	7.4	5.2	8.6	8.6

3. 13α-Androstanesの立体配座と反応性

立体化学の分野において化学反応性が立体配座に支配されることは従来からよく知られているが特異な融合形式をもつC／D-*cis*ステロイドのD環における反応性もこのような観点から興味がもたれる。そこでまず13α-androstane系D環ケトンの立体配座と反応性について検討する目的で4種の16，17-ketol異性体を合成し，それらの酸，アルカリに対する安定性の順序を立体配座の見地から考察した。さらに16，17-bromohydrinの$LiAlH_4$還元の機構を重水素標識法を駆使して明らかにすると共にその立体化学について検討した。

1）ケトール転位

まず4種の16，17-ketol異性体（36，37，41，42）を合成し，それらの構造をそれぞれ化学的に証明した。ついでこれら16，17-ketol体相互の酸，アルカリに対する安定性を検討

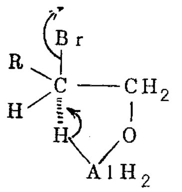


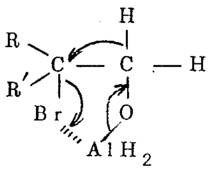
し17α-OH, 16＝0＞16β-OH, 17＝0≈16α-OH, 17＝0＞17β-OH, 16＝0の順序であることを明らかにした。

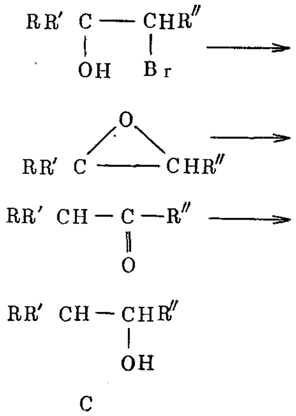
17α-Hydroxy-16-ketoneが酸，アルカリでケトール転位をおこさず4種の異性体のうち最も安定な事実は熱力学的安定性に加えて速度論的観点から説明することができる。すなわちD環の立体配座解析の結果を考え合せ，17-ketoneはβ-envelope型を，16-ketoneはhalf-chair型をとるものと推測される。ところでケトール転位は中間にΔ^{16}-enol体を経ると考えられるが，その立体配座は17-ketoneと同じβ-envelope型であり，16-ketone のそれとは異なる。したがつて17-ketoneはエノール化の際それに伴つて立体配座の変化を必要としないが，他方16-ketoneではそれが要求され，そのためエノール化が容易には進行し難いと説明される。一方17β-hydroxy体においてはその水酸基と8βおよび11β水素との相互作用により極度に不安定化するものと解釈される。また，epimeric 16-hydroxy-17-ketoneの安定度に差異が見られないのは，13α系においては分子のαおよびβ側がそれぞれ18-メチル基，C／D 環の融合によりひとしく立体障害をうけるためであろう。以上のごとく13α系のケトール転位にみられる安定性の順序には13β系の場合と同様特異な環融合にもとづく立体化学的条件が反映しており興味深く思われる。

2） 16，17-Bromohydrinの水素化アルミニウムリチウム還元

16-Bromo-17-ketone（3，4）を$LiAlH_4$還元に付すとbromohydrin，ついで脱ハロゲン体が生成する。このように比較的容易に脱臭素化反応が進行するのはC／D-*cis*系に特異な立体化学的条件に起因すると考えられる。この種の反応機構はEliel らにより直鎖系についてA，B，C 3つの経路が提示されているが環式系では未だ検討されていない。

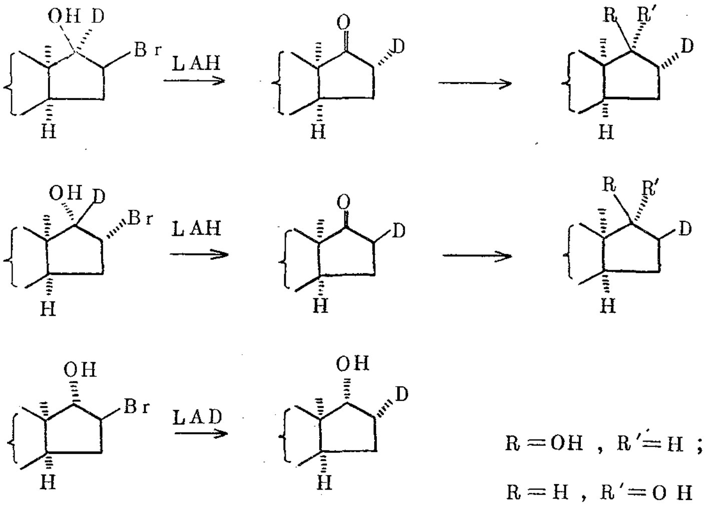

A


B


C

そこで重水素標識法を駆使しステロイドD環についてこの点を明らかにした。

すなわち*cis*-bromohydrinにおいては臭素と水酸基のなす角度が0－40°と小さいため臭



R＝OH ，R′＝H ；

R＝H ，R′＝OH

素とアルミニウムが容易にcoordinationする。しかもD環はflexibility に富むことから16位臭素と*anti*の関係にある17位水素が協奏的にhydrideシフトし(Path B)，17-ketone体を経て17-hydroxy体に還元される。一方，*trans*-bromohydrinではSN2機構によつて還元が進行する(Path A)。

4. C／D-*cis*-AndrostaneのNMRスペクトル

13α-および14β-androstane 82種のNMRスペクトル($CDCl_3$中)を測定して核間メチル基の化学シフトおよび結合定数について立体化学的観点から考察した。

まずモノ置換基の効果を算出し，通常の13β，14α系の場合と比較してみた。

つぎに18-メチル基の化学シフトにおよぼすピリジンの溶媒効果を検討した結果，水酸基とメチル基が1，3-diaxialの関係にあると0.20－0.40 ppmの低磁場シフトがみられ，またこれらがvicinalの関係にあるときの溶媒シフトの度合は両者のなすdihedral angleに依存することを見い出した。

またジ置換体においては置換基効果の加成性は必ずしも成立しないが，α-ketol，α-bromoketone，bromohydrin，glycol acetateなどの異性体相互の弁別は結合定数により推定できることを明らかにした。

審査結果の要旨

本研究はC/D-*cis*の環融合形式を有する14α-ならびに13α-androstane 系化合物のD環の立体配座解析を分光学的データーにもとづいて試みるとともに特異な環融合を反映した二，三の反応を立体配座の観点から考察したものである。

まず，融合シクロペンタノン系として14β-androstan-16-one，13α-androstan-17-および16-onesをとりあげα-bromo ketone体を合成して構造を証明したうえIR，NMR，ORDならびにCDスペクトルなどから炭素―ハロゲン結合の性質を明らかにし，D環がhalf-chair，α-あるいはβ-envelopeいずれの立体配座をとるかを結論した。

つぎに融合シクロペンタン系として14β-および13α-androstan-17-olsを対象にNMRスペクトルによる立体配座解析を試みた。C-16に重水素を立体特異的に導入した化合物はC-17プロトンのシグナルがAX型のX部分として単純化され，しかも通常の二置換体にみられる相互作用のおそれがなく結合定数による立体配座解析にきわめて有用である。そこで16，17-epoxideのlithium aluminum deuterideによる環開裂反応と17β-hydroxy体をWalden反転させる反応の組合せによりそれぞれ4種の16-deuterio-17-olsを合成したがこれらのNMRスペクトルにみられるC-17プロトンの結合定数($J_{16,17}$)からD環のとる立体配座が明らかにされた。

さらに，13α-androstane系16，17-ketolの酸，アルカリによる転位反応を検討し，安定性の順序を立体配座の観点から考察するとともに16，17-bromohydrinのlithium aluminum hydrideによる還元機構を重水素標識法を駆使して解明した。

最後に14β-および13α-androstane系化合物82種のNMRスペクトルを測定し，とくに核間メチルの化学シフトにおよぼすD環置換基の効果を算出して通常の*trans* 系の場合と比較した。また，置換基効果の加成性，溶媒効果についても詳細に吟味しC/D-*cis*-androstane 系化合物の構造解析上有用な知見を得た。

以上本論文は従来ほとんど未開拓であつたC/D-*cis* ステロイドのD環の立体配座を物理分析的手法により明らかにし，それにもとづいて立体化学に数々の新知見を加えたものであり学位を授与するに値するものと認める。