



Title	14-アザステロイド合成の基礎的研究
Author(s)	森川, 浩一
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29744">https://hdl.handle.net/11094/29744</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

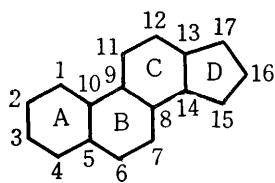
*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

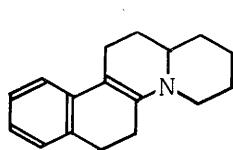
氏名・(本籍)	森 川 浩 一
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 1677 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 3 月 28 日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	14-アザステロイド合成の基礎的研究
論文審査委員	(主査) 教授 堀井 善一 (副査) 教授 吉岡 一郎 教授 田村 恭光 教授 池原 森男

## 論 文 内 容 の 要 旨

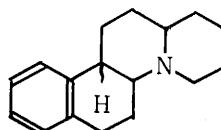


天然ステロイドの骨格炭素原子の 1 個或は数個を窒素原子に置き換えたいわゆる azasteroid の合成例は多く、それらのいくつかは興味ある薬理作用、例えば antimicrobial 或は antihormonal activity、を有することが報告されている。著者は 14-azasteroid に关心を持ち、その合成法の基礎的な検討を行なった。

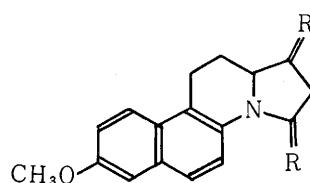
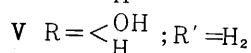
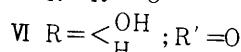
14-Azasteroid についてはすでに化合物 I ~ V の合成が報告されているが、それらの合成法は応用性がそれほど認められない。そこで著者は、環状ケトンと  $\beta$ -アミノエスチル類との縮合閉環反応により vinylogous amide 類 (VI) を得る方法を応用し、環状ケトンとして 2-tetralone 類を、そし



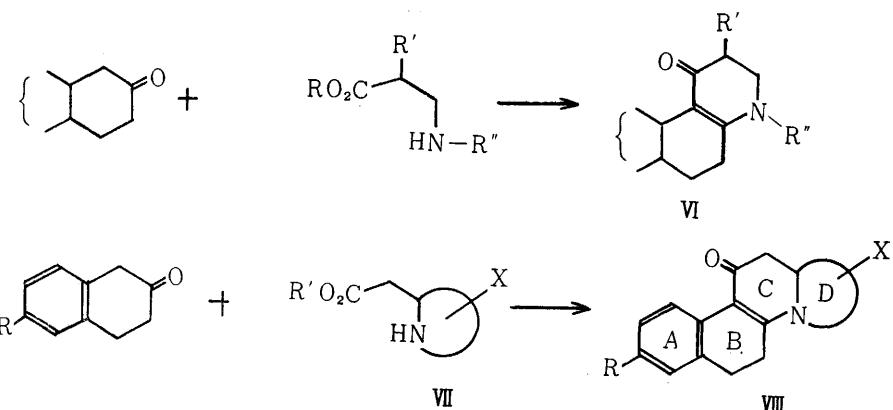
I



II

III  $R=R'=O$ 

て  $\beta$ -アミノエスチルとして環状アミノエスチル (VII) を用いれば、11 位に酸素官能基を有する 14-azasteroid 類 (VIII) を合成し得、またアミノエスチル上の置換基 X をいろいろと換えることにより、或は VIII を還元することにより、種々の 14-azasteroid に導びくことが出来ることに着目し、i) 11 位に酸素官能基を有する 14-azasteroid 骨格の合成、ii) B/C trans 配置骨格の合成、iii) ステロイドの



C-11位 desoxo 化合物への誘導, iv) ステロイドの C-13位の核間メチル化, そして v) ステロイド C-17位への官能基の導入, 等の 5 つの見地から 14-azasteroid 合成の基礎的研究を行ない, 以下述べる如く所期の目的を達することが出来た。なお, ii)~v) の研究は A 環のない三環性化合物を用いて行なった。

i) 14-Azasteroid 骨格の合成: まず, cyclohexanone と ethyl 2-piperidineacetate (1) との縮合

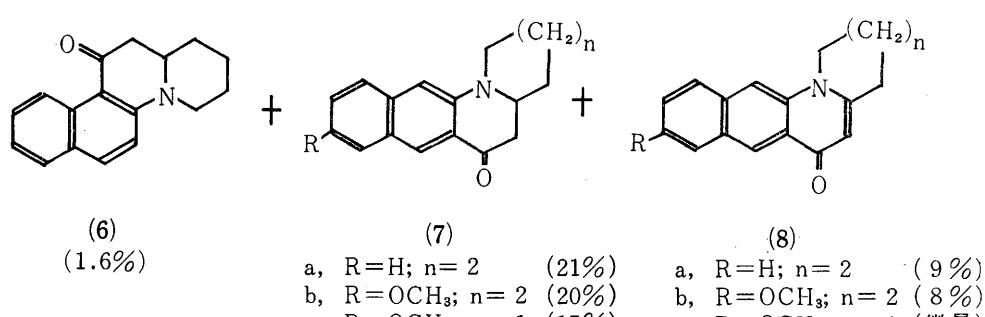
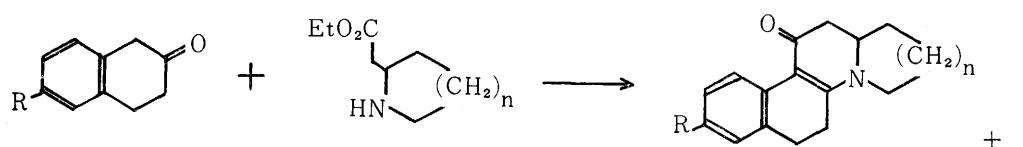
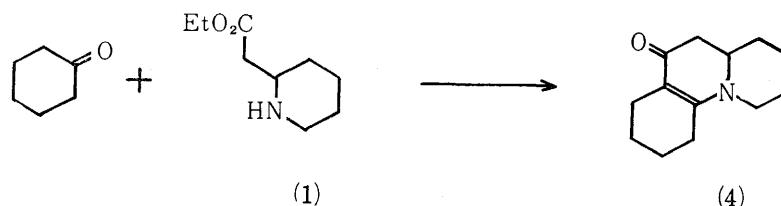


Chart 1.

閉環反応を行ない三環性 vinylogous amide (4) を好収率で得ることが出来た (Chart 1)。ついで、14-azasteroid 骨格を合成すべく、(1) 或は ethyl 2-pyrrolidineacetate (3) と 2-tetralone 類(2)との縮合閉環反応を行ない、目的とする化合物(5)を得ることが出来た。そして、その他の成績体として化合物(6)～(8)を得た (Chart 1)。なお、benzo [*c*] quinolizine 体(4)が化合物(5)に比し入手し易い点から、以後の基礎実験は化合物(4)を用いて行なった。

ii) B/C *trans* 配置骨格の合成：三環性化合物(4)の Birch 還元ついで酸又はアルカリ処理により得られる *trans*-aminoketone (10) を水素化リチウムアルミニウム還元すると *trans*-amino-alcohol (12) 及び (13)を得ることが出来た (Chart 2)。なお (10)を水素化ホウ素ナトリウム還元或は接触還元を行なったところ (12) とともに *cis*-amino-alcohol (11) を得た。化合物(11)～(13)の立体構造は、それら或はそれらの acetate (14)～(16) の NMR スペクトル、及び Chart 3 に示すような化合物(11)～(13)の酸化及び塩素化反応から決められた。

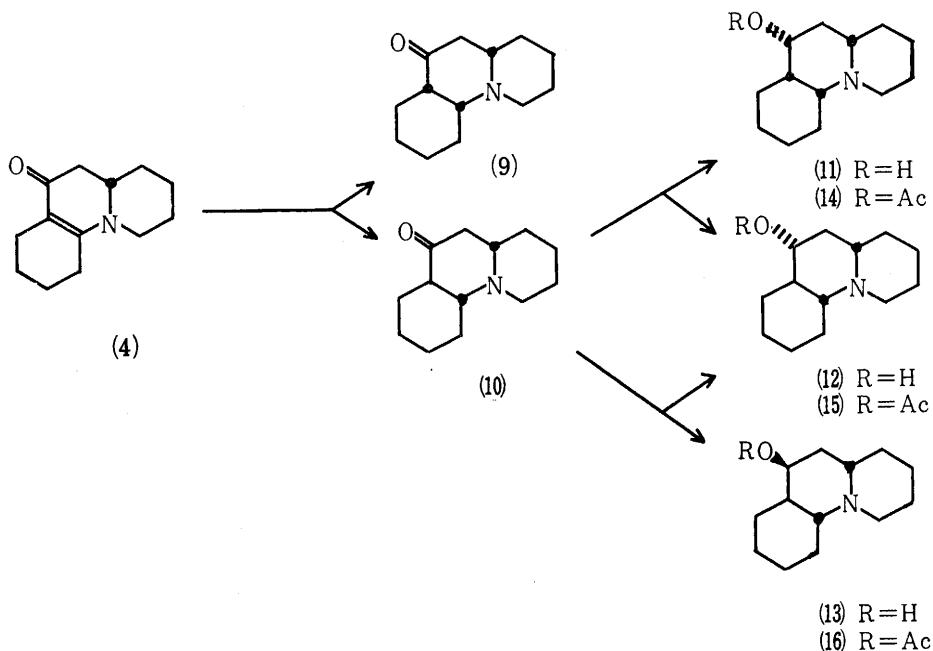


Chart 2.

iii) ステロイドの C-11位 desoxo 化合物への誘導：三環性 aminoketone (10) の dithioketal (22) をラネー・ニッケルで処理すると好収率で B/C *trans*-perhydrobenzo [*c*] quinolizidine (23)を得ることが出来た。なお (10) の Wolff-Kishner 還元によっても、低収率ながら (23) が得られた (Chart 4)。

iv) ステロイドの C-13位核間メチル化：ステロイドの C-13位に相当する benzo [*c*] quinolizine の C-4a 位の核間メチル化は、化合物 (10) を脱水素して得られる化合物 (24) に Grignard 反応を行なうことにより、目的を達することが出来た (Chart 5)。

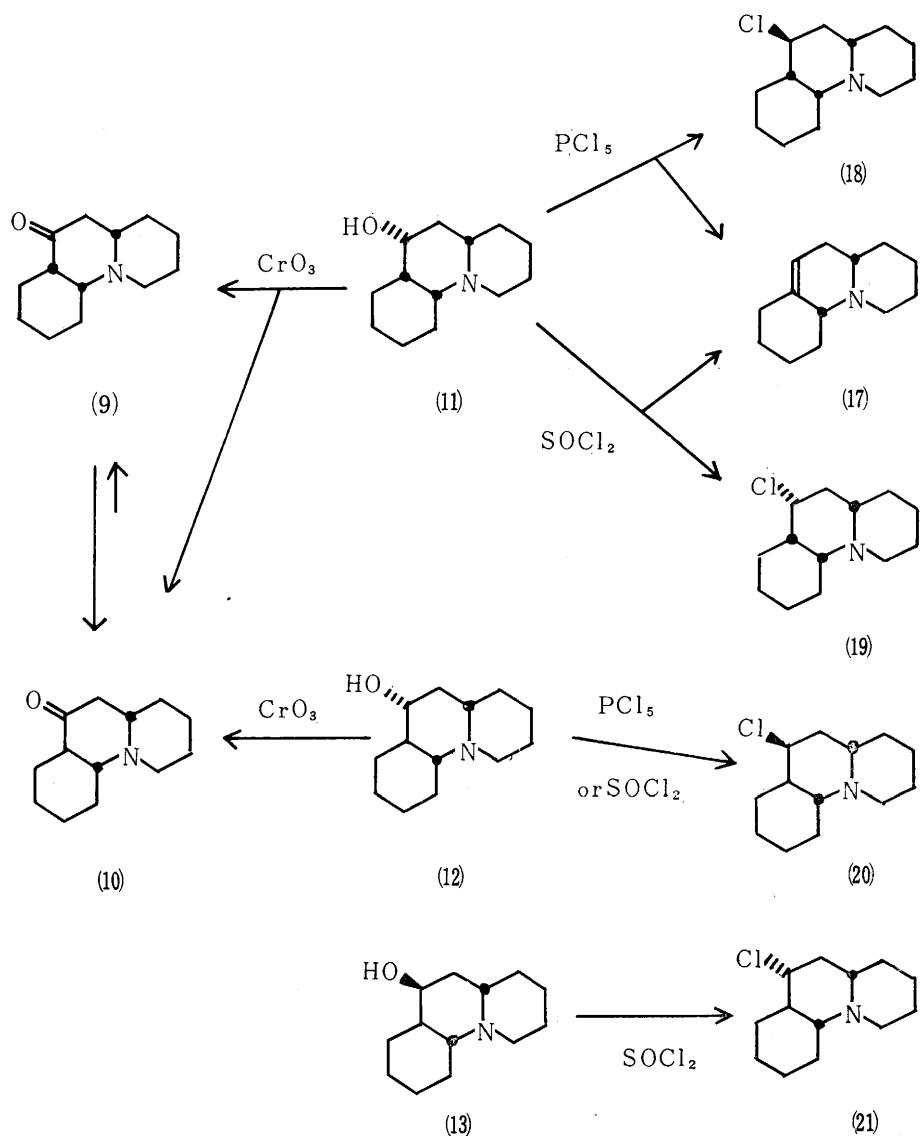


Chart 3.

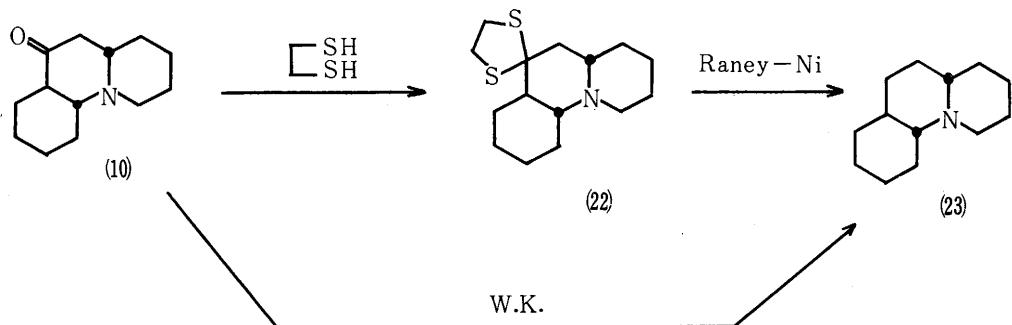


Chart 4.

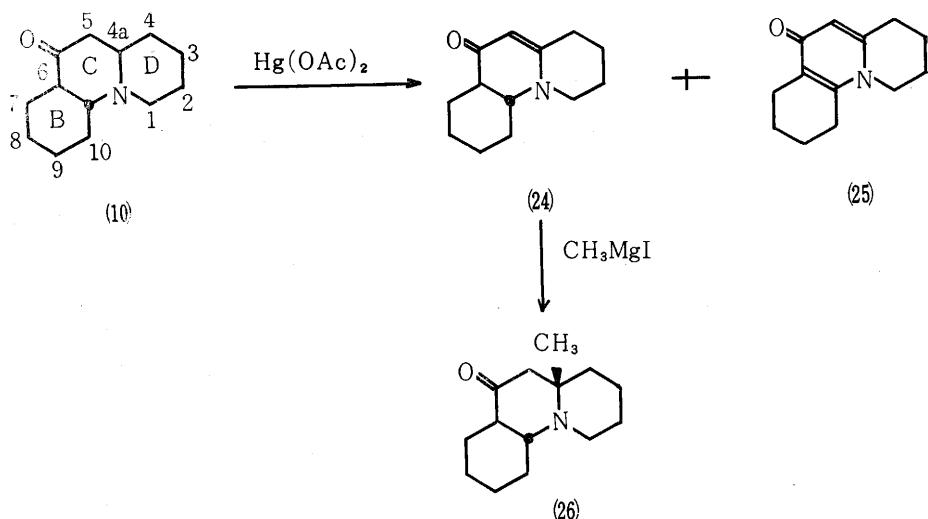


Chart 5.

v) ステロイドの C-17 位への官能基の導入 : iv) で得られた三環性化合物 (24) の 4 位に直接置換基を導入し (27) 型化合物とする試みは困難であった。そこで、3 位に官能基を有する 2-piperidineacetate 類を合成し、これを出発物質として縮合閉環反応を行なうことが好ましいと考え、3-methoxy-2-piperidone (28) から ethyl 3-methoxy-2-piperidineacetate (34) を合成し、ついで (34) と cyclohexanone との縮合閉環反応を行ない化合物 (35) (a 及び b) を得ることが出来た。

以上の基礎的研究を更に四環性化合物に応用することにより、14-azaestradiol 或は 11 位に酵素官能基を有する副腎皮質ステロイド等の合成が可能と考えられる。



$\text{X} = \text{OAc, OH, Br}$   
or  $\text{Ac}$

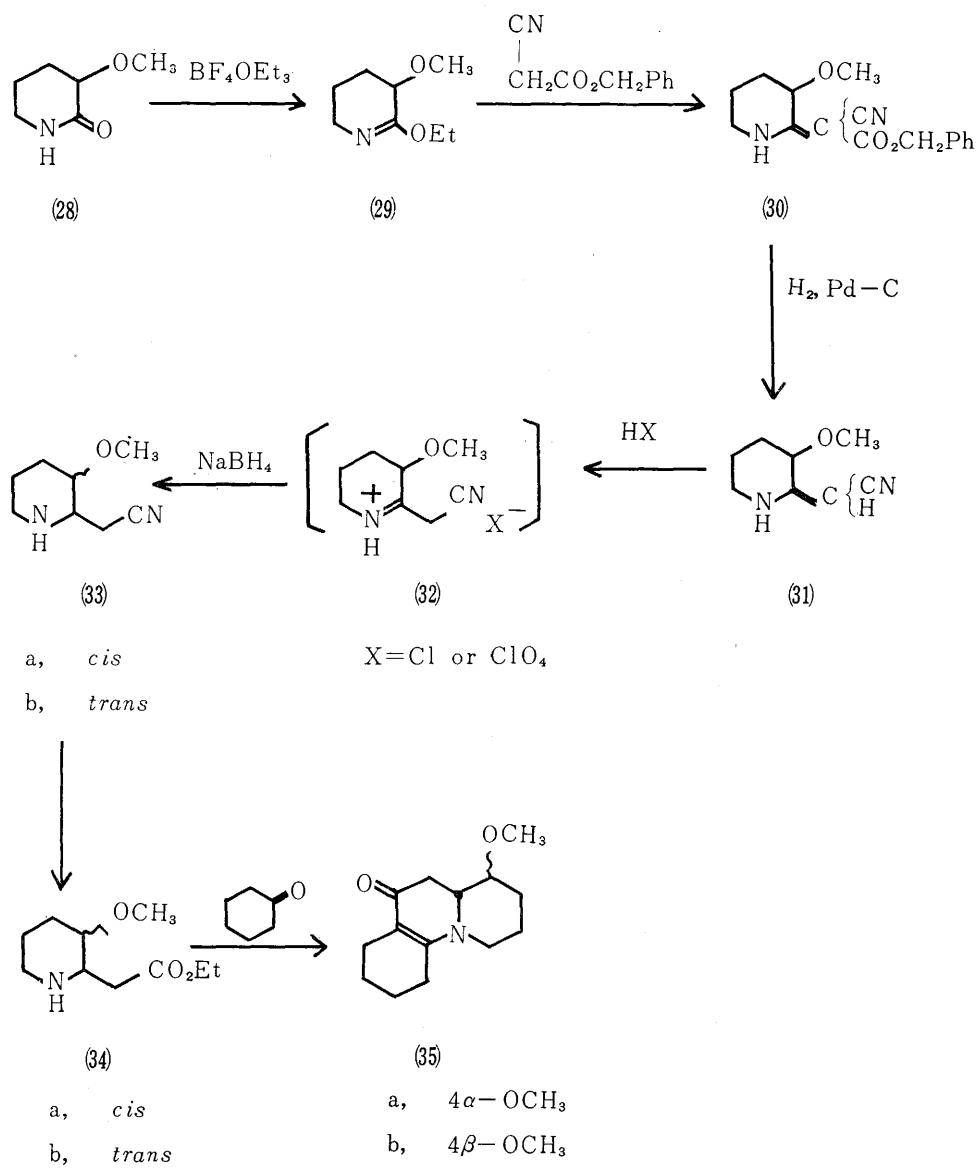


Chart 6.

### 論文の審査結果の要旨

14-Azasteroid の合成に関し基本骨格の合成, B/C 環トランス結合の合成法, 核間メチル化法, 11位-酸素の除去法, 17位-置換基導入法等を研究し, 所期の目的を達することが出来た。