

氏名(本籍) 柴 田 健 雄

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 第 38 号

学位授与年月日 昭和 45 年 2 月 20 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 昆虫変態ホルモンの合成研究

(主 査)

論文審査委員 教授 加藤 鉄三 教授 竹本 常松

教授 南原 利夫

論文内容要旨

1954年、カイコの蛹から昆虫変態ホルモンである ecdysone が単離されて以来、現在までに約20種の昆虫変態ホルモン物質が知られている。

これらのもののほとんどはステロイド骨格に $2\beta, 3\beta, 14\alpha$ -trihydroxy-6-oxo-7-ene 構造を持っているので、この基本骨格の合成法を確立することはそれらの合成上、有意義なことと思われる。著者はこの基本骨格の新合成法を開発するとともに、これを応用することによって rubrosterone, 22-isoeecdysone および ecdysone の合成に成功した。

以下、その経過を七章に分けて論述する。

第一章 $2\beta, 3\beta$ -Dihydroxy Steroid の合成

(Chart 1 参照)

3-oxo-5 α 系化合物(1)を potassium *tert*-butoxide による空気酸化反応によつて 2,3-dione(2) (enol 型の混合物として存在するが、このように表わすことにする) に導き、ついで sodium borohydride によつて還元すると $2\beta, 3\beta$ -diol(3) が主生成物として得られた。1 から 2 を得る方法として空気酸化反応が非常に有利であることは、種々の 4,4-dimethyl-3-oxo 化合物(4)について検討した結果、いずれからも好収率で 2,3-dione(5) が enol 型化合物として得られることによつて確かめられた。

5 を sodium borohydride によつて還元すると定量的に $2\beta, 3\beta$ -diol(6) が生成する。一方、2 の還元反応は副生成物 ($2\beta, 3\alpha$ -diol および $2\alpha, 3\beta$ -diol) を多く与える点で 5 の還元反応と異なる。このことは、5 が 2-enol 型に固定化されているに反して 2 は enol 型の混合物であるため、混在する 3-enol 型化合物が立体特異的に還元されないためと考えた。事実、7 を還元すると定量的に $2\beta, 3\beta$ -diol(3) が生成し、8 を還元すると 3 が 40% の収率で生成することがガスクロマトグラフィーによつて確かめられた。

第二章 $2\beta, 3\beta$ -Dihydroxy-6-oxo Steroid の合成とその立体化学 (Chart 2, 3 参照)

5 α -cholestane-3,6-dione-6-ethylene ketal(9) を potassium *tert*-butoxide の存在下、空気酸化することによつて 10 に導き、ついで sodium borohydride によつて還元し、生成した $2\beta, 3\beta$ -diol を acetonide(12) として分離精製

した。12の酸による加水分解反応によつて13を得た。

13およびそのacetate(14)は分子内に1,3-diaxial interaction(C_{19} -メチル基と2 β -置換基との間に存在する)を有するため、不安定化されていると考えられる。事実、これらを5 β 系化合物(15,16)にそれぞれ異性化させることができた。平衡時におけるそれぞれの存在比率(5 α 体:5 β 体)は3:2であつた。一方、acetonideにおいては、5 α 系化合物(12)が圧倒的に安定であつた。このことは五員環であるacetonideを形成することによつて1,3-diaxial interactionがかなり緩和された結果であると思われる。

第三章 14 α -Hydroxy-6-oxo-7-ene Steroidの合成

(Chart 4 参照)

6-oxo-7-ene化合物(18)を少量の過塩素酸を含む酢酸エチル中、無水酢酸と反応させるとheteroannural diene(19)が得られた。19を無水エーテル中当モルの過フタル酸と室温で放置したところ、14 α -hydroxy-7-en-6-one(20)が得られた。この方法をandrostane系化合物に応用した。すなわち、21から誘導された7-en-6-one(22)をenol acetateに変換し、ついで過フタル酸による酸化反応を行ない、14 α -hydroxy-7-en-6-one(23)を得た。

第四章 2 β ,3 β ,14 α -Trihydroxy-7-cholesten-6-oneの合成とその立体化学 (Chart 5 参照)

2 β ,3 β -diacetoxy-6-oxo化合物(14)を当モルの臭素と反応させると7 α -bromo化合物(24)が得られた。24をN,N-dimethyl formamide中、炭酸リチウムとともに加熱還流することによつて7-en-6-one(25)に誘導し、ついで前章で述べた方法を応用することによつて14 α -hydroxy-7-en-6-one(26)を得た。

26を緩和な条件下の加水分解反応に付すと5 α 系化合物(27)が生成した。27を炭酸カリウムによつて異性化させると28が得られた。

平衡時におけるそれぞれの存在比率(5 α 体:5 β 体)は1:4.5であつた。それらのacetonideについても異性化実験を行なつたところ、平衡時におけるそれぞれの存在比率(5 α 体:5 β 体)は1:2であつた。

この結果から、5 α 系化合物を5 β 系化合物に転換する操作を2 β ,3 β ,14 α -trihydroxy-7-en-6-oneについて行なうことが最善であると思われる。

第五章 Rubrosterone の合成 (Chart 6 参照)

dehydroepiandrosterone (31) から五工程で容易に得られる $3\beta, 17\beta$ -dihydroxy- 5α -androst-6-one (32) から前に述べた方法を応用することによつて 33 を得た。33 を chromium trioxide-pyridine complex によつて酸化し、ついで加水分解反応を行ない、rubrosterone (35) を合成した。31 から約4%の収率であつた。

第六章 22 - Isoecdysone の合成 (Chart 7 参照)

stigmasterol (36) から八工程で得られる (22S) - dioxolactone (37) を出発物質とし、前章までに述べた方法を応用することによつて triol (39) を合成した。39 を methylmagnesium bromide と低温で反応させると 22 - isoecdysone (41) が得られた。

第七章 Ecdysone の合成 (Chart 7 参照)

37 と 22 位に関して異性体である (22R) - dioxolactone (38) から、22 - isoecdysone の合成の場合と同様な方法によつて、収率約 0.2% (stigmasterol から) で ecdysone (42) を合成した。

$2\beta, 3\beta, 14\alpha$ -trihydroxy-6-oxo-7-ene 構造はグリニア試薬に、また tri(*tert*-butoxy)lithium aluminum hydride 等の還元剤に対してかなり抵抗することがわかつた。この知見は他の昆虫変態ホルモンの合成上、有意義なものと思われる。

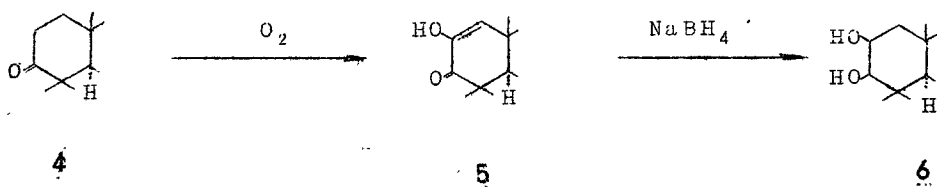
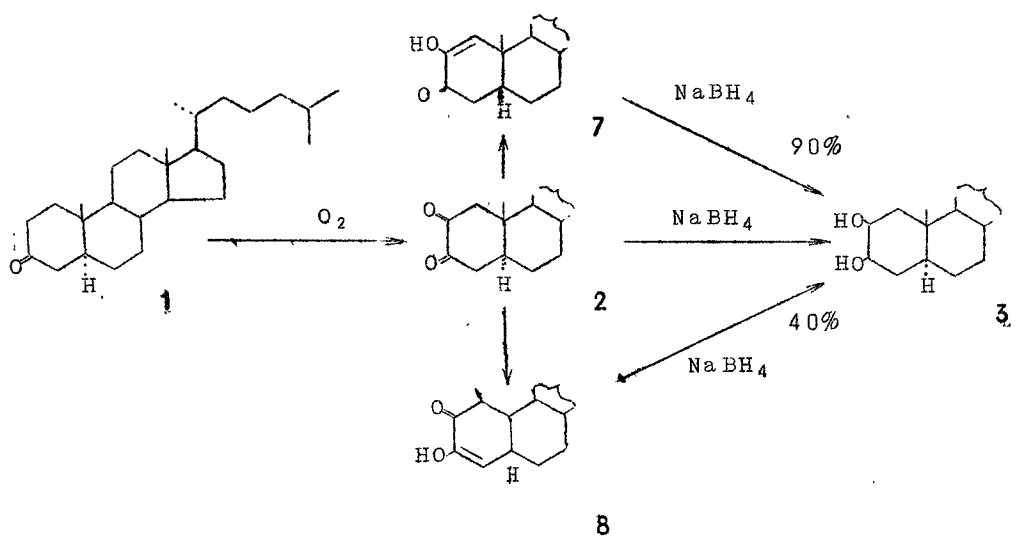


Chart 1.

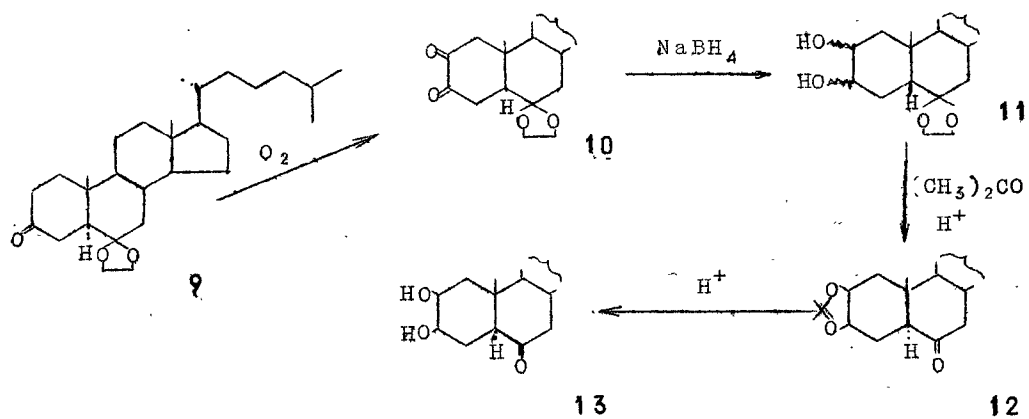


Chart 2.

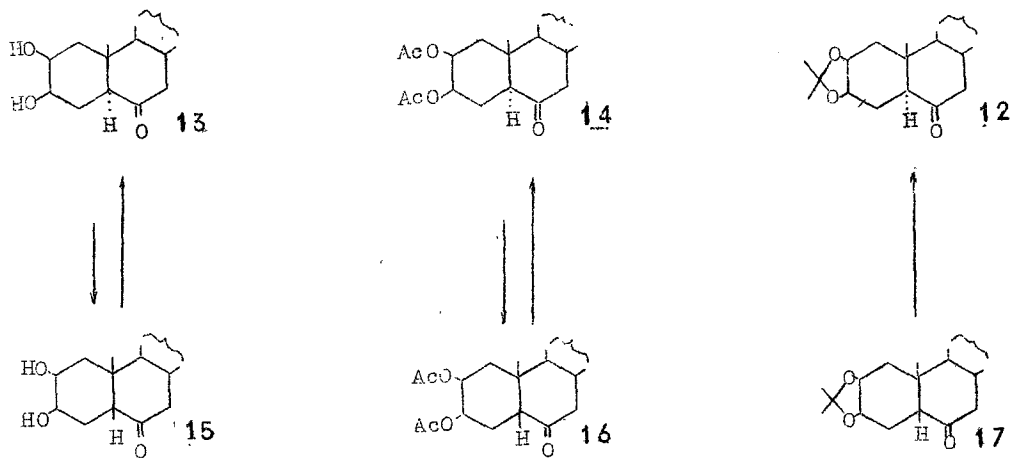


Chart 3.

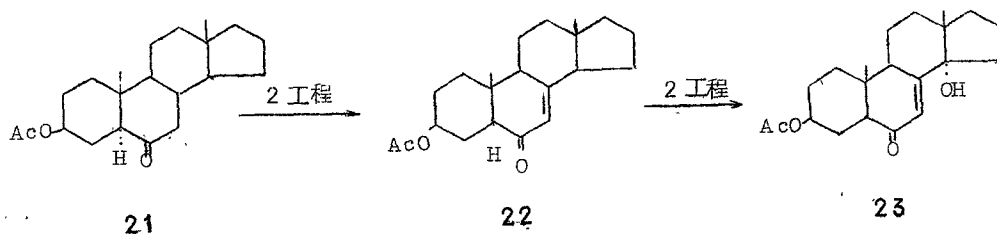
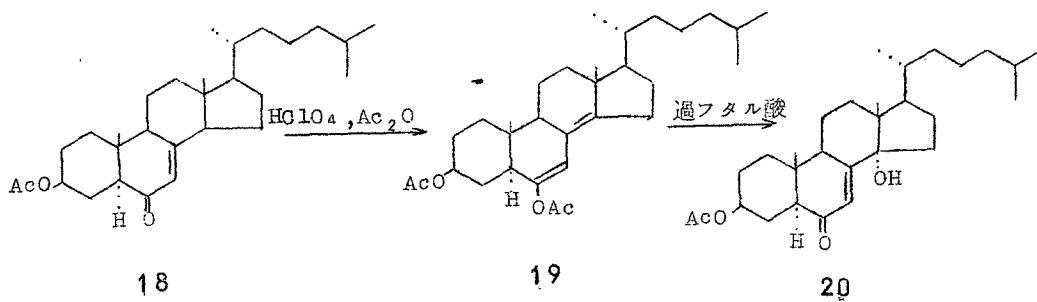


Chart 4.

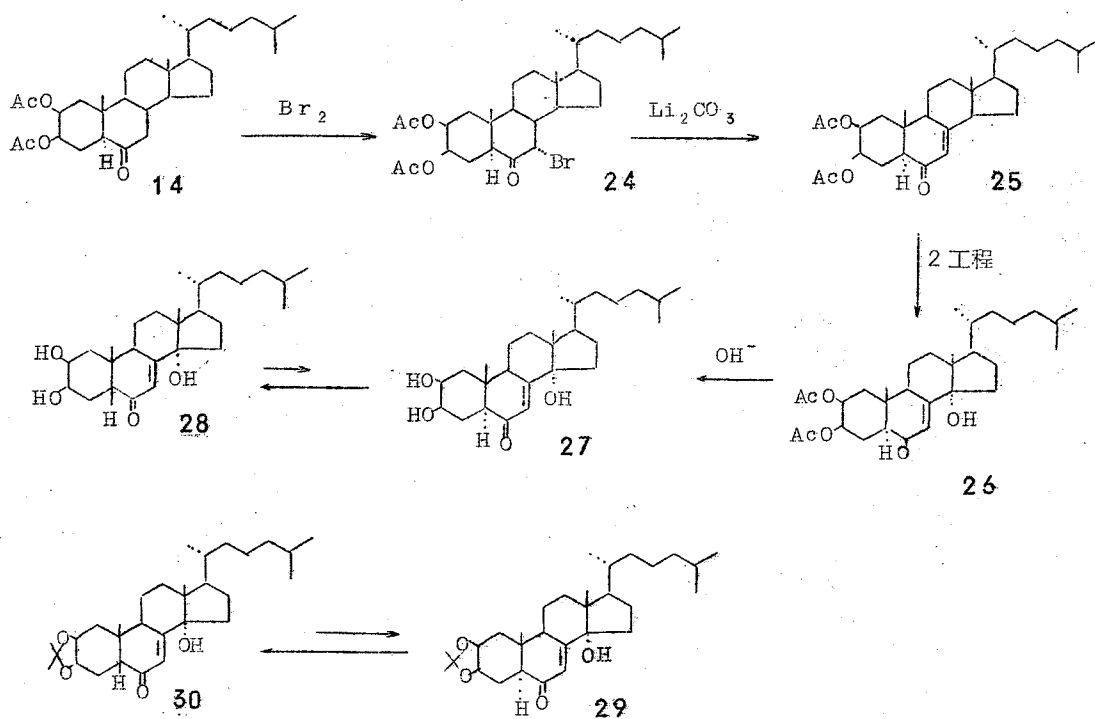


Chart 5.

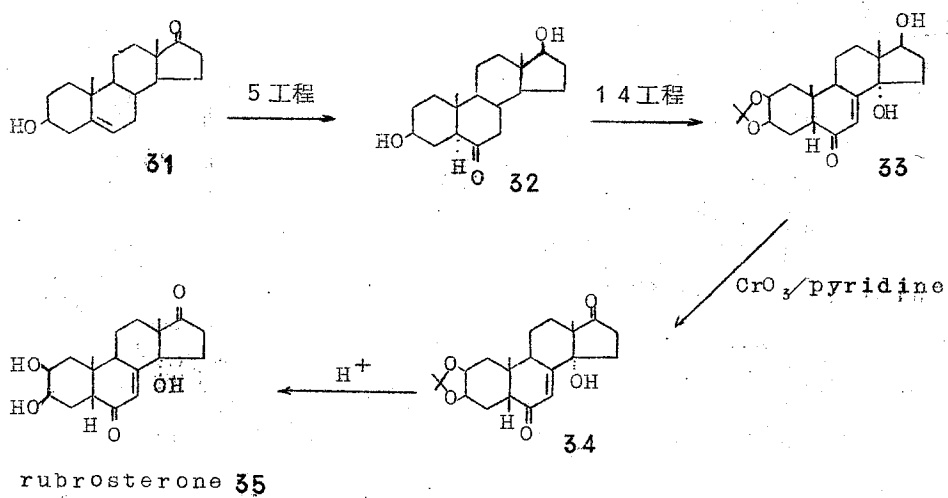
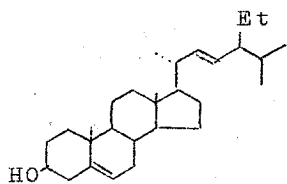
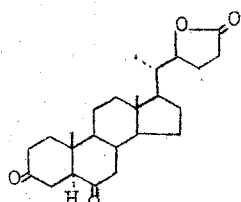


Chart 6.



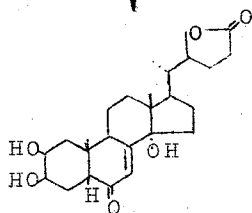
36

8工程



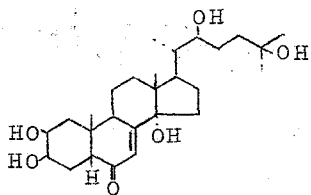
37

13工程

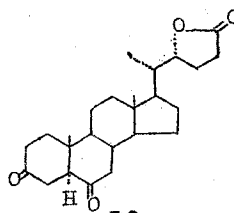


39

CH_3MgBr

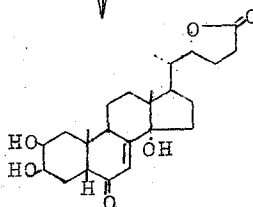


22-isoecdysone (41)



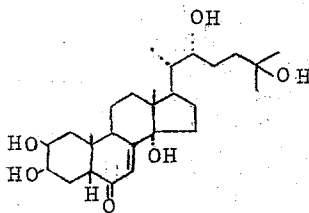
38

13工程



40

CH_3MgBr



ecdysone (42)

Chart 7.

審査結果の要旨

従来知られている昆虫変態ホルモンはその構造に一貫したものを有して居り、いくつかの例外はあるが、基本骨格としては17-置換 2β , 3β , 14α -trihydroxy-6-oxo-7-ene構造を有するステロイドに統一されよう。本研究はこの基本骨格としてのこの特異なステロイドの新しい合成法を確立し同時に、カイコの蛹より単離されたecdysone,あるいは関連化合物としての22-iso-ecdysone, rubrosteroneの合成を検討したものである。

先づ、 5α -cholestan-3-oneを空気酸化して得られる、2,3-dione(2,あるいは3-enolの混合)をsodium borohydrideで還元すると 2β , 3β -diol体を得られる。

次に 5α -cholestan-3,6-dione 6-ethylene ketalを空気酸化すると、2,3位が酸化されたdione体に移行するが、これを前と同じくsodium borohydrideで還元後、アセトン中リンモリブデン酸アンモンで処理し、さらに加水分解して 2β , 3β -dihydroxy-cholestan-6-oneを得た。

また、6-oxo-7-ene体を6-enol acetateを経て、酸化(過フタル酸)したところ 14α -hydroxy-7-ene-6-one体を得ることが出来た。

さらに 2β , 3β -diacetoxy- 5α -cholestan-6-oneを臭素と加温すると 7α -bromo体を得られるが、これを脱HBrして7-ene-6-one体を得られる。これを無酢で処理すると、6,8-diene体を得られ、これを酸化して 14α -hydroxy体を得た。

このものの5位が、炭酸カリで β 体に異性化することを認めた。

さらにdehydroepiandrosteroneから5行程で容易に得られる 3β , 17β -dihydroxy- 5α -androstan-6-oneを出発原料として、以上述べた方法を応用15行程で2,3位を β -hydroxy化、 14α -hydroxy化、7-ene化さらに17位の酸化を行い、rubrosteroneを得ることが出来た。

またStigmasteroleより8行程で得られる、22S-dioxolactoneを同様に8行程で 2β , 3β , 14α -trihydroxy体を得、さらにこれをGrignard反応に付し22-iso-ecdysoneに移行することが出来た。また同様の行程により22R-dioxolactoneを経てecdysoneの合成に成功した。

以上、本研究はステロイドの化学に於ける新知見を含み、昆虫変態ホルモンとしてのecdysone等の合成法としても興味ある反応である。よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。