

大有機化学

第八卷

脂環式化合物Ⅲ

大有機化学

8

脂環式化合物 III

小竹無二雄監修

朝倉書店

大有機化学編集委員

井 本 稔	大阪市立大学教授・工学博士
久 保 田 尚 志	大阪市立大学教授・理学博士
後 藤 良 造	京 都 大 学 教 授・理学博士
目 武 雄	大阪市立大学教授・理学博士
島 村 修	東 京 大 学 教 授・理学博士
湯 川 泰 秀	大 阪 大 学 教 授・理学博士

(五十音順)

序

科学全般についていえることなのであろうが、戦前のわが国の化学、わけでも有機化学は、先輩の人々の異常な精進と叡知によって世界の檣舞台に登場して見劣りしないまでになっておったのである。それが思いあがって戦争の渦中に没入して、各国の文化から目も耳も完全に蔽われ結局は一人とりのこされる破目に立入ってしまったのである。ちょうど先輩達が丹精に丹精をつんで育てた花のすでに蕾もすくすくとのび始めたのを、不心得にも雪や霜にあてて蕾ばかりか葉も茎も萎えしぼませてしまったのに似ており、一時は最早枯れて再生は不可能と思ひあきらめた人さえ少なかったのである。いや今度の場合はとり残されたというばかりでなく、この十年余りの鎖国の中に外国の有機化学は言葉にも想像にも絶した空前の進歩と発展をしたのであって、戦後の数年の間は外国の文献を手に入れ、これを人に先んじて読むことに優越感をもつ人が多かったほどで、これすら無理からぬことに思われて来たのである。

しかし幸なことに苦難に堪えうる国民性からか、あるいは若い学徒のたゆまぬ努力と学問に対する愛着の心からか、恐らくはこの双方からであろうがここ数年は着々と恢復の域にむかい立派な研究が続々と完成されて、再び花咲く春がまたれるまでになってきておる。とはいふもののそうでなくてさえ、言葉の上での負目に喘いでおるところへ、学制の変革はこの負担を倍にも三倍にも大きくして、これからの進歩は別としても、この十五年ばかりの各国の文献を整理してなどということは研究の片手間では到底なしうる事柄ではなくなってしまっておるのである。この点を解決するにはいかなる困難を排しても、できるだけ詳細な、少くとも重要な事柄や性質を洩れなく記載した邦書を刊行するよりほかに途がない。

幸い戦後はもはや戦前のような独善主義ではこれからの科学の進歩に追隨

することができないという自覚が醒め、一方六十年の科学的訓練がわが国の科学者の心身を成長させたので、学界に明朗な協調の精神がみなぎり、各方面の研究者が一つになって母国の有機化学の確立と発展のために、この困難を克服しようとする気運が勃興して来た。わが国の有機化学のためには、まことに悦びにたえぬことである。このように、ちょうど溶液が自然に濃度を増して来て、ついに過飽和の状態にまでなって来ておったところへ、偶然私が一片の種を投じたため一度に結晶にかたまったとも思えるように、この大有機化学の刊行が決行されることになったのである。その編集の形式などに従来のしきたりとは幾分違うところがあり、見る人々によっては奇異の感を抱かれるかもしれないが、これは編集委員の非常な熱意と検討の結果であって、いくらか理想に走った傾もあるが、諒としていただきたいと思う。またほとんど日本の有機化学界を総動員しての仕事なのでぜひ分注意をしては来たが、重複や誤植もさげえないと思う。この点は諸賢の御厚意によって補正して行きたいと考えておる。御叱正をいただくことができれば幸甚である。

昭和32年5月

小 竹 無 二 雄

第8巻 脂環式化合物 III

執 筆 者

しお た みち お
塩 田 三千夫

お茶の水女子大学 助教授, 理学博士

さわ い まさ のぶ
沢 井 政 信

鶴見化学研究所 主任研究員

かず の た ろう
数 野 太 郎

広島大学医学部 教授

き とう だい すけ
佐 藤 大 助

塩野義製薬株式会社研究所 次長

た お じゅ 男
那 波 速 男

武田薬品工業株式会社研究所 所員, 薬学博士

もり もと ひろし
森 本 浩

武田薬品工業株式会社研究所 所員, 薬学博士

たけ だ けん いち
武 田 健 一

塩野義製薬株式会社研究所 所長, 薬学博士

かわ なみ じゅん いち
河 波 順 一

塩野義製薬株式会社研究所 所員

(執筆順)

装 幀 原 弘

目 次

ステロイド

1. 序 章	塩田三千夫	1
1.1 ステロイド		1
1.2 化学構造と天然物の種類		2
1.3 化合物の名称		7
2. 骨格の構造	塩田三千夫	14
2.1 コレステリンについての研究		16
2.2 コプロスタノール		29
2.3 胆汁酸についての研究		31
3. 立体化学	塩田三千夫	50
3.1 母 環		51
3.2 置換基と 17 位の側鎖		63
3.3 ステロイド規約と Fischer の規約との関係——絶体立体配置		87
3.4 立体構造と反応		95
4. 物理的性質と化学構造	塩田三千夫	112
4.1 旋 光 性		112
4.2 吸収スペクトル		115
4.3 そ の ほ か		117
5. 全 合 成	塩田三千夫	118
5.1 エキレニンの全合成		119
5.2 エストロンの全合成		122
5.3 非芳香族ステロイドの全合成		129
6. アンドロスタン系およびプレグナン系化合物	沢井政信	176
6.1 天然における存在		177
6.2 合 成 法		182
6.3 炭 化 水 素		211

6.4	アルコール	212
6.5	ケトン	221
6.6	ケトアルコール	228
6.7	アルデヒド基を有する化合物	254
6.8	カルボン酸	259
6.9	ハロゲン化合物	262
6.10	窒素およびイオウ化合物	268
6.11	ステロイドホルモン	268
7.	芳香環をもつステロイド	沢井政信 271
7.1	天然における存在	271
7.2	脂環ステロイドの部分的芳香族化	273
7.3	17位に側鎖のない化合物	277
7.4	17位に側鎖のある化合物	300
8.	ノルおよびホモステロイド, その他の変形ステロイド	沢井政信 302
8.1	ノル化合物	302
8.2	ホモ化合物	315
8.3	3,5-シクロステロイド (i-ステロイド)	324
8.4	アントラステロイド	327
8.5	アザステロイドおよびその他環内に異種原子を含むステロイド	329
9.	ステリン	沢井政信 331
9.1	天然における存在	331
9.2	ステリン類の検出反応	339
9.3	コレステリンおよびその誘導体	341
9.4	エルゴステリンおよびその誘導体	372
9.5	スチグマステリン, シトステリン, およびその誘導体	383
10.	胆汁酸	数野太郎 390
10.1	総論	390
10.2	各論	392
11.	強心物質	佐藤大助 422
11.1	総論	422

11.2 各 論	450
11.3 化学構造と強心作用	487
11.4 ジギタノール配糖体	488
11.5 強心配糖体一覧表	491
12. ステロイドサボニン	那波速男 501
12.1 総 論	501
12.2 サボニン一般論	501
12.3 サボゲニン一般論	505
12.4 サボニンおよびサボゲニン各論	524
13. ステロイドアルカロイド	森本 浩 545
13.1 総 論	545
13.2 ナス属アルカロイド	545
13.3 シュロソウ属アルカロイド	551
13.4 タルチアルカロイド	568
14. トリメチルスステロイド	武田健一・河波順一 575
14.1 序 論	575
14.2 各 論	577
14.3 生体内合成機構の考察	620
索 引	623

ステロイド

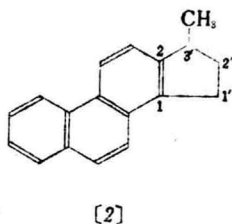
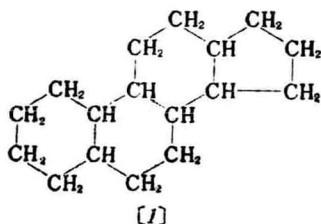
1. 序 章*

1.1 ステロイド

コレステリンが人間の胆石から結晶として単離せられたのは1775年のことである。また植物心臓毒やガマの毒素は古くから医薬としてまた毒物として注目せられていた。このように、今日ステロイドと名づけられて有機化合物中の一つの大きい群団をなしている化合物のあるものは、それらが動植物体より得られ、あるいは特殊な薬理作用や生理作用があるために古くから知られており、また19世紀に入ってからには胆汁酸のほか天然物から単離せられるステロイドも次第にその数を増してき、またその化学的研究も次第に行われるようになったが、これらの化合物が一定の化学構造上の特徴をもっていて、たがいに近密な関係にあることが明らかになったのは1932年にコレステリン、胆汁酸の基本構造が決定せられてからである。以来この25年間にステロイドの研究は大いにすすみ、天然物より各種の重要なステロイドの単離、その構造決定、また部分合成、全合成などの合成的研究、立体化学的研究、生化学的研究など多方面にわたる研究がステロイドを対象として多彩にくりひろげられてきたが、ことに近年は各種ステロイドの全合成の完成、絶対立体配置の問題、また変形ステロイドホルモン(modified steroid hormones)の研究などをはじめとしてステロイドの化学は活ばつた進歩をとげつつある。

ステロイド(steroid)とはステリンおよびこれに類似した化学構造をもつ物質の総称で、その構造上の特徴は1,2-シクロペンタノヒドロフェナントレン[1]の環系をもっているか、あるいはこの環系と密接な関連をもっているということである。ステロイドはひろく天然に分布しており、また天然にないステロイドも多数化学的に誘導ないし合成せられているが、実際の化合物では、この環に側鎖や置換基があり、環中や側鎖に二重結合のあるもの、環の1個あるいは2個が芳香環となったものなどがある。また環の開いたもの

* 執筆担当 塩田三千夫。



や4環とも六員環などの変形環系をもつステロイドも知られている。

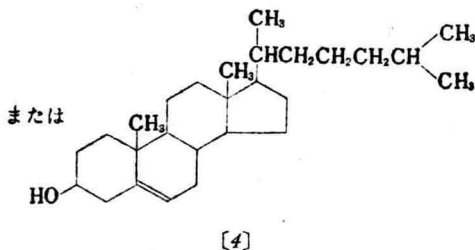
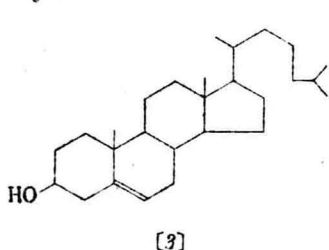
ステロイドの特徴であるこの環系 [1] の存在を示し、その物質がステロイドであることを証明する反応は、セレンと加熱して脱水素反応を行うと 3'-メチル-1,2-シクロペンテノフェナントレン (Diels の炭化水素) [2] を生ずる反応である。

ステロイドという名称は、その代表的なものがステリン (sterol)* であるところからステリンに似ている物質という意味に由来している¹⁾。

このほかにコラン群 (cholane group)²⁾、ステリド (sterid)³⁾、ステリノイド (sterinoid)⁴⁾ などの名称も提案せられたことがあったが現在はステロイドが最もひろくもちいられている。

1.2 化学構造と天然物の種類

例としてコレステリンの構造式の書き方を下に示そう。



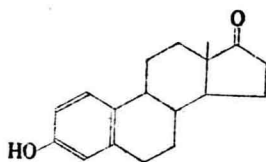
ステロイドの構造式はふつう [3] のように炭素の原子記号を省略して結合だけで骨格を示し、水素原子もとくに必要な場合のほかは省いてそのほかの原子や基だけを書く。し

*ギリシャ語 stereos (固体の意) に由来する。

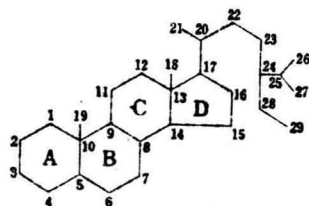
1) R. K. Callow, F. G. Young, *Proc. Roy. Soc. (London)*, **157 A**, 194 (1936). 2) C. K. Ingold, *Ann. Repts. Progr. Chem.*, **24**, 128 (1928); O. Rosenheim, H. King, *Chem. & Ind.*, **53**, 91 (1934).
3) H. Sobotka, "The Chemistry of the Steroids", Williams & Wilkins (1936). 4) R. Robinson, *Nature*, **164**, 1025 (1949).

かし側鎖は〔3〕のようにしないで〔4〕のように炭素原子、水素原子までも書くことも多い。ステロイドの構造式の六員環はシクロヘキサン環をあらわしているもので、芳香環をもつステロイド、たとえばエストロンの構造式は〔5〕のように書く。

ステロイドの骨格となる炭素原子の位置番号と環の名称を〔6〕に示す。

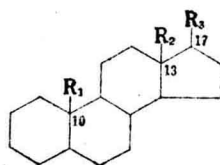


〔5〕



〔6〕

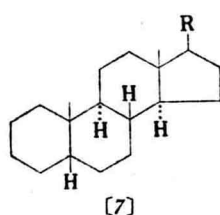
〔3〕や〔5〕の例にみるようにステロイドは一般に環中に置換基をもち、天然ステロイドの多くは不飽和結合を含んでいる。また多くのステロイドは10, 13, 17の各位置に側鎖をもっている。天然ステロイドでは、 R_1 は多くの化合物ではメチル基であるが、このほかに第一アルコール(CH_2OH)、アルデヒド基の化合物もある。A環、B環の一方またはその両方が芳香環のステロイドではこの側鎖はない。 R_2 も少数の化合物では第一アルコール、アルデヒド基、そのほかの基があらわれるが、これらの例外をのぞけば大多数のステロイドでメチル基となっている。また R_3 は炭素数がおおむね2個ないし10個の鎖式または環式の原子団であるが、この側鎖のないステロイドも天然に産出する。トリメチルステロイドでは4位と14位にメチル基の側鎖がついている。



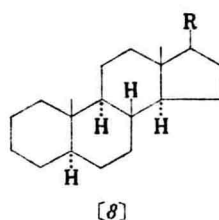
コレステリンの構造式からもわかるようにコレステリンの3, 8, 9, 10, 13, 14, 17, 20の各位置の炭素原子は不整炭素原子である。またコレステリンの二重結合に水素を付加した飽和化合物ではこのほかに5位の炭素原子も不整炭素原子となる。

環や側鎖にさらに置換の起った化合物では置換位置によっては不整炭素原子の数がさらにふえる。いずれにしてもこのような化合物については不整炭素原子の数が n 個であれば理論的には 2^n 種の立体異性体が可能である。しかし天然ステロイドでは実際にはこのように多数の異性体はあらわれない。

問題を、相となる2環の縮合関係に限ると、種々の化学的または物理的研究の結果から天然飽和ステロイドについてはB, C両環はすべての化合物でトランス縮合、またCD両環もある種の化合物をのぞいては多くのステロイドでトランス縮合をしていることが知られている。A, B環についてはシス縮合、トランス縮合の両形の化合物が天然に産出する。また、10位のメチル基と9位の水素原子とはトランスの関係にあり、13位のメチル基および17位の側鎖はともに10位のメチル基とシスの関係にあることが知られている。すなわち大多数の天然飽和ステロイド（例外はC, D環シス化合物）の立体構造は環と17位の側鎖に関しては可能な2²種の立体異性体のうちの2種に限られるわけで、その立体構造は式では〔7〕,〔8〕で示される*。



A/B シス
B/C トランス
C/D トランス



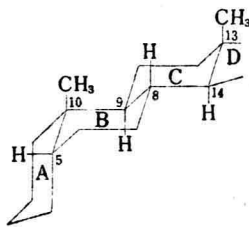
A/B トランス
B/C トランス
C/D トランス

これらの式で実線の結合は側鎖や水素原子が環系面の上方にあり、点線の結合は環系面の下方にあることを意味している。面の上にあるのを下に、下にあるのを上にしたもう一組の式でも上の式のような関係を示すことはできるが、ステロイドの立体配置は〔7〕,〔8〕のように10位のメチル基が環系面の上方にあるとする立体構造式であらわす方式が慣用せられている。この方式はもともとステロイドのうちだけの規約(steroid convention)であったが、この立体構造式の示す立体配置が偶然にもステロイドの真の立体配置と一致するものであることが最近の研究で明らかになった。環中の置換基や置換原子についても環面の上方にあるもの、すなわち10位のメチル基と同じ側にあるものは実線の結合で示し、環面の下方にあるものは点線の結合で示す。そしてこれらの立体配置をそれぞれβおよびαの名称であらわす。

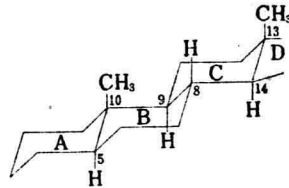
〔7〕と〔8〕のB, C, D環の部分は一致しB環, C環は椅子形の立体配座をとっている。A環は可変的に椅子形も舟形もとり得るが、安定な状態では椅子形をとっているとせ

* 最近ステロイドに分類せられたトリメチルステロイドのうちには、他のステロイドと立体配置をこととする化合物が若干知られているが、いまここではふれない。p. 575 参照。

られている。A/B トランス形ではA環が他の環と同じ面にくるが、A/B シス形ではA環は他の環に対してかなり折れまがる。



A/B シス形



A/B トランス形

ステロイドは広く天然に分布し、多くの化合物が種々の天然物から単離されているが、これらのほとんど全部の構造がたしかめられている。また天然にないステロイドも多数化学的に誘導ないし合成せられ、その化学や生理作用が研究せられていて、それらの中には天然物よりも一段と強力な生理作用を示すものや、天然物とはことなる生理作用をもつ化合物もかなり知られている。

天然ステロイドは、ステリンおよびビタミンD、胆汁酸、男性ホルモン、ろ胞ホルモン、黄体ホルモン、副腎皮質ステロイド、植物心臓毒（強心配糖体）、ガンマ毒、ステロイドサポニン、ステロイドアルカロイド、トリメチルステロイドに分類せられる。これらの分類は構造的、原料的ないし生理作用の面からの分類であるが、17位の側鎖の構造による化学的分類ともだいたい一致している。各グループの特徴である17位の側鎖を示すつぎのとおりである。

ステリン： $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCHRCH}(\text{CH}_3)_2$
($\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5) などの炭素数 8~10 個の飽和または不飽和鎖式体。

胆汁酸： $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ など。

黄体ホルモン： COCH_3

副腎皮質ステロイド： COCH_2OH

植物心臓毒： $\Delta^{\alpha\beta}\text{-}\gamma\text{-}$ ラクトン環, $\Delta^{\alpha\beta,7\delta}\text{-}\delta\text{-}$ ラクトン環, ($\beta\text{-}$ ケトヒドロフラン環)

ガンマ毒： $\Delta^{\alpha\beta,7\delta}\text{-}\delta\text{-}$ ラクトン環

サポゲニン： $\text{C}_8\text{-}$ スピロケタール

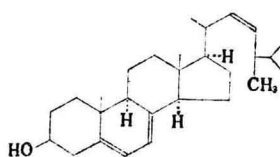
ステロイドアルカロイド：含窒素鎖式または環式体

トリメチルステロイド: $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, そのほかの鎖式体.

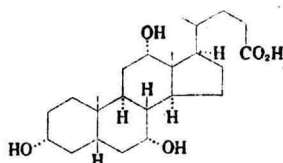
男性ホルモン, 女性ホルモンに属するステロイドは 17 位の側鎖がなく, 17 位に水酸基やケトン基の置換基をもっている.

そしてこれらの各グループに, (1) 環中の二重結合の位置と数, (2) 水酸基, ケトン基などの置換基の位置, 数, 立体配置, (3) 5 位その他の不斉中心における立体配置, などの差異による多数の化合物が属している. また少数のステロイドでは 10 位, 13 位の側鎖にメチル基以外の基があらわれることはすでに述べた.

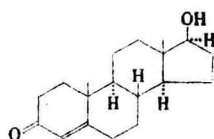
各グループの化合物を一例ずつ示そう (名称はいずれも慣用名).



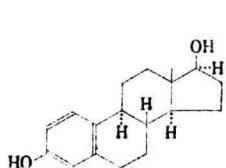
エルゴステリン (ステリン)



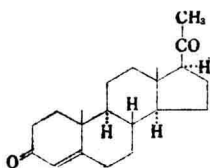
コール酸 (胆汁酸)



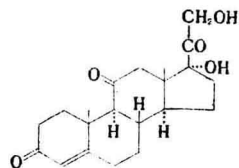
テストステロン (男性ホルモン)



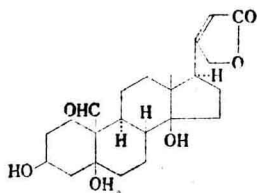
エストラジオール (女性ホルモン)



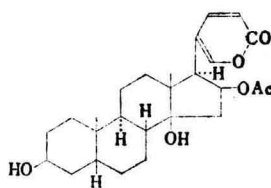
プロゲステロン (黄体ホルモン)



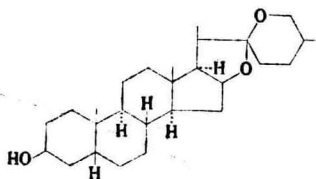
コルチゾン (副腎皮質ステロイド)



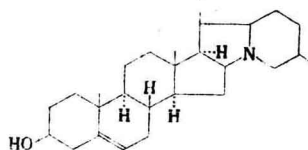
ストロファンチジン (植物心臓毒アグリコン)



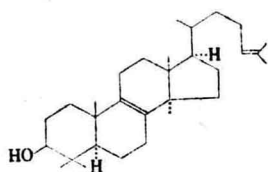
プロトポシン (γ-海毒ゲニン)



サルササポゲニン (サポゲニン)



ステロイドアルカロイド



ラノステリン (トリメチルステロイド)

なお、トリメチルステロイドというのは、最近四環式トリテルペンのラノステリン群に属する化合物がステロイドのトリメチル誘導体 (4 位に 2 個、14 位に 1 個のメチル基がある) であることが明確になり、これらの C_{30} * および関連 C_{31} 化合物がトリメチルステロイドとよばれてステロイドに分類せられることになったもので、これらはいわばステロイドとテルペンの混血児ともいうべきものであって、その脱水素反応や立体構造など他のステロイドと趣をことにしている点がかなりある (p. 575 参照)。

1.3 化合物の名称

ステロイドの命名法としては、国際純粋および応用化学連合 (IUPAC) 第 18 回会議 (1955) で採用せられた暫定命名法がある。この命名法については成書¹⁾を参照されたい。

またこの命名法にさきだって、命名法について Fieser らの提案²⁾、アメリカ、イギリス、フランス、スイスの 21 名のステロイド化学者による ロンドン提案³⁾ (1950)、また Kipnis の提案⁴⁾ など種々の提案がなされている⁵⁾。

ステロイドの名称は今後は IUPAC 命名法にしたがって統一的に命名せられることになろうが、従来の文献では統一せられた命名法が行われていない。すなわち天然ステロイドは単離とともに原料や生理作用にもとづいて命名せられ、その誘導体はこれらをもとに種種の方法で名づけられている。

IUPAC 暫定命名法の詳細は上記の書物にゆずるが、以下ステロイドの名称に関する二、三のことがらをのべてステロイド化学を学ぶ上の参考としよう。

(1) 骨格をなす炭素原子の位置番号と環の名称は [6] に示した。[6] 式で示されている炭素原子を欠く化合物にステロイド名をもちいるときは、残っている炭素原子の番号

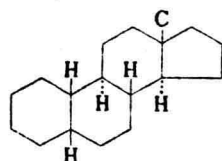
* 炭素数 30 個の化合物。以下同様に書く。

1) “化合物命名法”, p. 309, 南江堂 (1957); 漆原義之, 大有機化学別巻 1, “有機化学命名法”, p. 86, 朝倉 (1957). 2) L. F. Fieser, M. Fieser, “Natural products related to Phenanthrene”, Preface, Reinhold (1949). 3) *J. Chem. Soc.*, 1951, 3526; *Chem. & Ind.*, 1951, SN 1 (June, 23); *Bull. soc. chim. France*, [5] 18, 1 (1951); *Helv. Chim. Acta*, 34, 1680 (1951). 4) F. Kipnis, *Science*, 113, 40 (1951). 5) “化合物命名法”, p. 259, 南江堂 (1957) 参照。

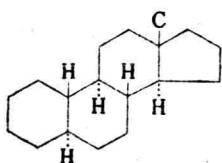
はかえない* (IUPAC 命名法)。

(2) すべての名称は可能な限り特定の立体配置をあらわすようにする。10位のメチル基は分子を〔6〕式のように向けたときは、環系面の前にあるとする。式で点線は環中の原子または基が環系面のうしろ側にある α 配置を示すのにもちい、実線はこれらが環系面の前側にある β 配置をあらわすのにもちいる。不整中心の配置が不明なことはその位置番号のつぎに ξ をつけて示し、結合は波線 $\sim$ をもちいる (IUPAC 命名法)。側鎖中の不整中心の配置については3.2.8 参照。

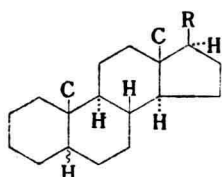
(3) 比較的しばしばでてくる化合物の基本炭化水素名



5 β -エストラン (5 β -estrane, 5 β -oestrane)[†]



5 α -エストラン (5 α -estrane, 5 α -oestrane)[†]



R : H	5 β :	5 β -アンドロスタン (5 β -androstande) [†] , エチオコラン (etiocholane, aetiocholane), テスタン (testane)
	5 α :	5 α -アンドロスタン (5 α -androstande) [†] , エチオアロコラン (etioallocholane), アンドロスタン (androstande)
R : C ₂ H ₅	5 β :	5 β -プレグナン (5 β -pregnane) [†] , プレグナン (pregnane)
	5 α :	5 α -プレグナン (5 α -pregnane) [†] , アロプレグナン (allopregnane)
R : CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	5 β :	5 β -コラン (5 β -cholane) [†] , コラン (cholane)
	5 α :	5 α -コラン (5 α -cholane) [†] , アロコラン (allocholane)

* 従来の文献には、18, 19 の位置番号が逆にもちいられているものもあるので注意を要する。

† IUPAC 命名法の名称。