

ドミノ環化を基盤とする生理活性ステロイドの創薬研究

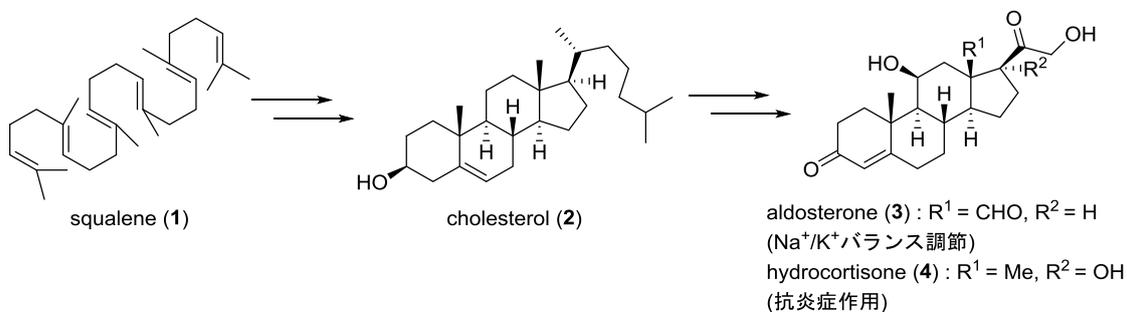
81255034 古田未有

指導教員 須貝 威 教授

担当教員 庄司 満 准教授

【背景】

ステロイド骨格を有する化合物は自然界に数多く存在し、さまざまな生理活性を有することが知られている。スクアレン (1) から立体選択的環化により合成されるコレステロール (2) の位置および立体選択的酸化を経て、副腎皮質ホルモンであるアルドステロン (3)、ヒドロコルチゾン (4) が生合成される (Scheme 1)。現在、生化学・創薬研究に向け、生理活性ステロイドの量的供給および新規類縁体合成が望まれているが、2のような容易に入手可能なステロイド類の化学変換による合成は、化学的に不活性な部位の選択的修飾を要し、非常に困難である。また、微生物代謝法を用いる生物酸化は修飾可能な部位に制限があり、多様な類縁体の供給は困難である。例えば、11位にヒドロキシ基を有する 3 と 4 は、酸化位置・段階が若干異なるだけであるが、3 は 4 に比べはるかに高価である。これまで、オキシドスクアレンから出発するステロイド骨格の一举構築やラジカル反応を用いたステロイド骨格の部分合成など、生合成を模倣したドミノ環化がいくつか報告されている。しかし、多官能基化された鎖状前駆体のドミノ環化による高い酸化段階を持つステロイドの合成はほとんど報告されていない。



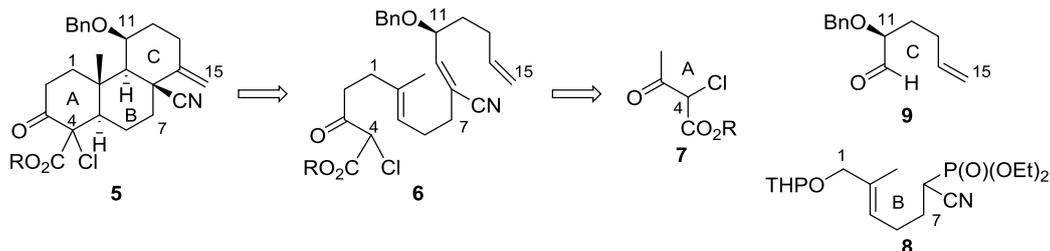
Scheme 1

【目的】

本研究では、予め官能基化した鎖状化合物を収束的に調製し、生合成経路を模倣したドミノ環化による、四環一举構築を鍵反応とする 11-ヒドロキシステロイドの効率的合成法開発を目指すこととした。この際、11位の不斉中心を足がかりとして他のすべての不斉中心の立体化学を制御しながら、ステロイド骨格を一举に構築しようと考えた。標的化合物として、アルドステロン (3) を選定した。ドミノ環化を鍵反応とする 3 の効率的合成法が開発できれば、本手法を他の生理活性ステロイドの合成にも応用できる。

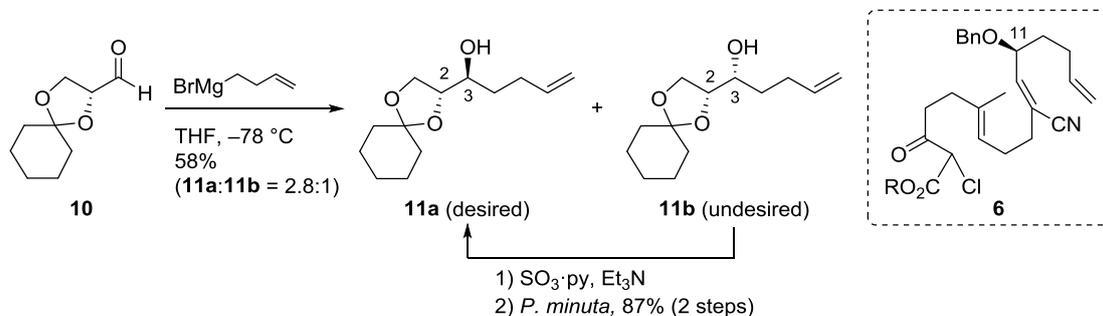
【ラジカルドミノ環化による三環性モデルの合成】

現在まで、高度に官能基化された鎖状前駆体を用いたドミノ環化によるステロイド類の合成例はほとんど報告されていない。そこで、四環性骨格合成に先立ち、11位に不斉中心を有する鎖状トリエン**6**のドミノ環化による、アルドステロン**(3)**のABC環部モデル**5**を合成しようと考えた (Scheme 2)。環化前駆体**6**は、アセト酢酸エステル**7**、シアノリン酸エステル**8**およびアルデヒド**9**をそれぞれ調製した後に連結し、収束的に合成することとした。



Scheme 2

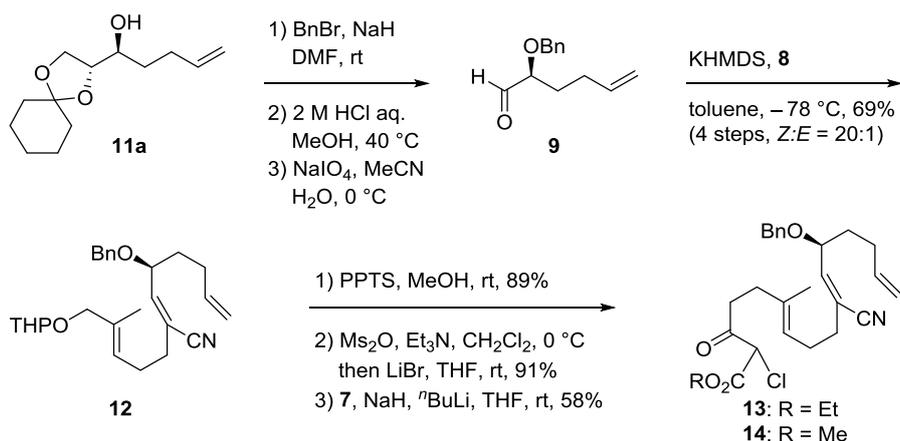
化合物**6**は以下のように合成した。D-マンニトール由来のアルデヒド**10**に Grignard 試薬を作用させたところ、望む *anti* アルコール **11a** のほかに、望まない *syn* アルコール **11b** が副生した (Scheme 3)。アルコール **11** の3位は環化前駆体**6**の11位に相当することから、**11a**の立体選択的合成は、ドミノ環化の立体制御に重要である。そこで、望まない立体異性体 **11b** はアルコールをケトンに酸化後、微生物還元で **11a** に変換することとした。検討の結果、酵母 *Pichia minuta* (JCM 3622)を用いるカルボニル基の還元で、**11b**を望む **11a**に収束させることに成功した。



Scheme 3

アルコール **11a** をベンジルエーテルとして保護したのち、酸性条件下アセタールを除去し、酸化開裂によりアルデヒド**9**に変換した (Scheme 4)。続いて、シアノリン酸エステル**8**との Horner-Wadsworth-Emmons 反応により、BC 環部骨格炭素を有するトリエン **12**を合成した。さらに、脱保護で生じたアルコールを臭素原子で置換後、 α -クロロアセト酢酸エステル**7**で伸長し、環化前駆体 **13** および **14** を調製した。

環化前駆体 **13** に対し、酢酸溶媒中、酢酸マンガ(III)と酢酸銅(II)を用いてラジカルドミノ環化を試みたところ、望む三環性化合物は得られず、環化が途中で停止した単環性化合物が主生成物であった (Table 1, entry 1)。非プロトン性極性溶媒に代えた場合、



Scheme 4

望む *all-trans* 型に縮環した三環性化合物 **15a**、**15b** が生成したものの、収率は低かった (entry 2)。溶媒を検討した結果、エタノール中でアルドステロン型の立体化学を有する **15a** と、縮環部の立体化学が **15a** と鏡像関係にある **15b** を合計収率 55% で得ることに成功した (entry 3)。反応温度を 40 °C に昇温すると、収率が若干向上した (entry 4)。また、基質をメチルエステル **14** に代えてもほぼ同様の結果であった (entry 5)。なお、得られた環化生成物 **15a/b**、**16a/b** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離可能であった。

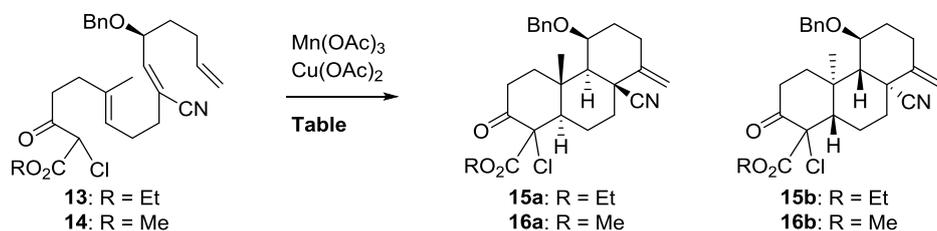
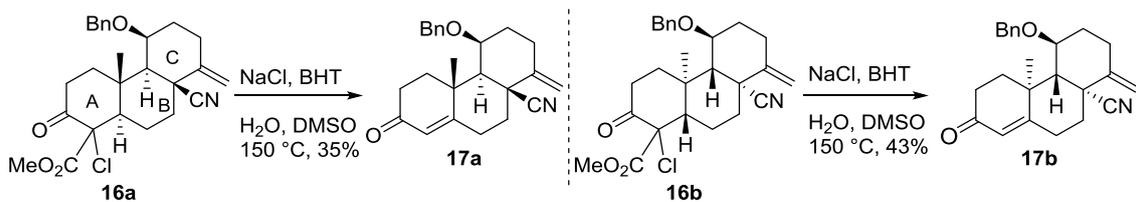


Table 1

entry	sub.	solvent	temp.	yield (%)
1	13	AcOH	rt	15a (0), 15b (0)
2	13	MeCN	rt	15a (12), 15b (15)
3	13	EtOH	rt	15a (25), 15b (30)
4	13	EtOH	40 °C	15a (34), 15b (29)
5	14	EtOH	40 °C	16a (30), 16b (27)

A 環部をエノンに変換するため、得られたエチルエステル **15** に対し Krapcho 脱アルコキシカルボニル化を試みたところ、**15a**、**15b** とともに反応は全く進行しなかった (Scheme 5)。一方、メチルエステル **16a**、**16b** では、ともに脱アルコキシカルボニル化と β 脱離が一挙に進行し、アルドステロンの ABC 環部に相当するエノン **17a** およびそのジアステレオマー **17b** の合成に成功した。なお、得られた環化体の立体化学は、**16a** および **17b** の NOE 実験で Figure 1 のように決定した。



Scheme 5

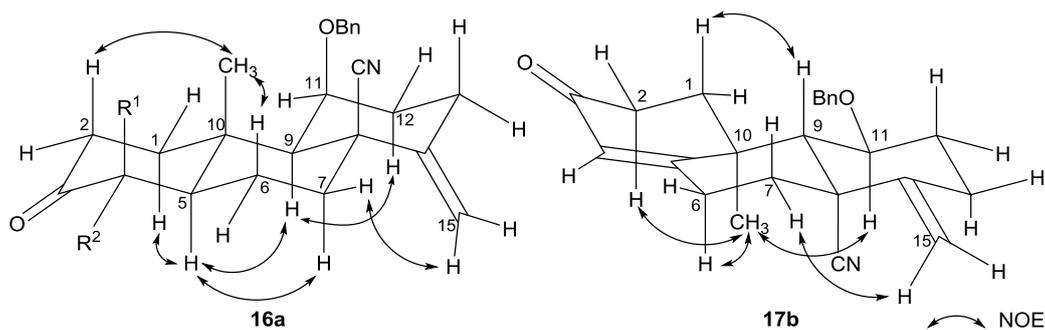
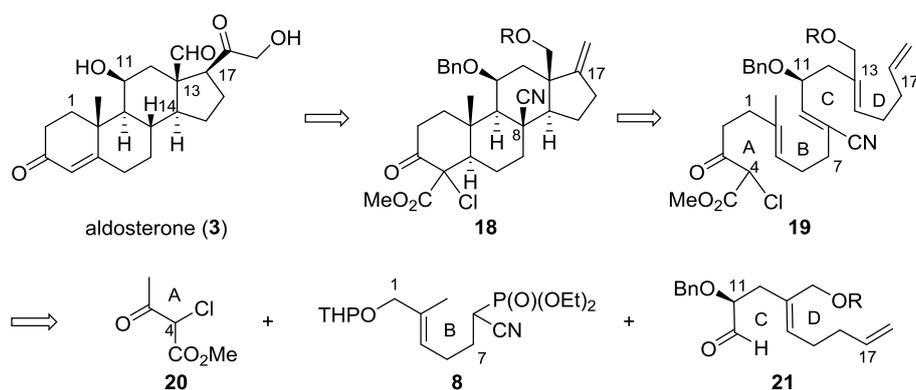


Figure 1

【11-ヒドロキシステロイドの合成研究】

三環性モデルで得られた知見を活用し、アルドステロン (3) の四環性骨格を合成することとした。ドミノ環化で生成するラジカル中間体の求核性・求電子性を考慮し、三置換アルケンに電子供与基と電子求引基を交互に導入した環化前駆体 19 のドミノ環化で四環性骨格を構築したのちに、18 の A 環部のエノンへの変換、8 位シアノ基の還元、17 位アルケンのヒドロホウ素化により 3 を合成する計画を立案した (Scheme 6)。環化前駆体 19 は、 α -クロロアセト酢酸メチル 20、シアノリン酸エステル 8 およびアルデヒド 21 をそれぞれ合成したのちに連結しようと考えた。



Scheme 6

不斉合成に先立ち、ラセミ体で合成を検討した。グリシドール由来のラセミ体のエポキシド 22 に対し、アルキン 23 から調製したアセチリドを作用させ、第二級アルコール 24 を得た (Scheme 7)。アルコール 24 をベンジル基で保護したのち、TBS 基を選

【結論および展望】

天然に豊富に存在する D-マンニトールを出発原料とし、11-ヒドロキシステロイドの ABC 環部骨格炭素を有する環化前駆体を収束的に合成した。さらに、ラジカルドミノ環化と続く脱アルコキシカルボニル化を行い、アルドステロンとそのジアステレオマーの ABC 環部 **17a** および **17b** の合成に成功した。

三環性モデルで得られた知見を活かし、四環性骨格を有する 11-ヒドロキシステロイドの 1 つ、アルドステロン (**3**) の合成を目指した。CD 環部 **30** に A 環部、B 環部を順次連結して環化前駆体 **32** を調製し、続くラジカルドミノ環化で四環性化合物 **33** を合成した。本手法は、11 位および 18 位に酸素官能基を有する鎖状化合物のラジカルドミノ環化による四環一挙構築法として非常に有用であり、創薬研究におけるさまざまな 11-ヒドロキシステロイドの合成に適用可能と考えられる。

【主論文に関する原著論文】

- 1) Furuta, M.; Shoji, M.; Sugai, T., Stereoselective approach to (2*R*,3*S*)- and (2*R*,3*R*)-1,2-(cyclohexylidenedioxy)hept-6-ene-3-ol by microbial reduction, *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **2012**, 82, 8-11.
- 2) Furuta, M.; Hanaya, K.; Sugai, T.; Shoji, M., Divergent Synthesis of Pseudoenantiomers for ABC-ring Moiety of Steroids, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 3189-3191.

【参考論文】

- 1) Higashi, T.; Abe, C.; Ninomiya, K.; Machida, T.; Chishima, N.; Taketomi, S.; Furuta, M.; Komaki, Y.; Senba, Y.; Tokuda, T.; Shoji, M.; Sugai, T., Chemoenzymatic Synthesis of Both Enantiomers of 2-*tert*-Butyl-2-methyl-1,3-benzodioxole-4-carboxylic (TBMB) Acid, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 2549-2558.
- 2) 古田未有、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威、微生物酵素触媒を高度に活用するー合成経路デザインにおける、基質分子工学と触媒探索の重要性ー、有機合成化学協会誌 **2014**, 71, 237-246.
- 3) 古田未有、アザプロペランおよびスピロ環を有する(−)-Actumine の全合成、有機合成化学協会誌, **2014**, 72, 72-73.
- 4) 古田未有、桑田和明、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威、酵素を用いて鏡像異性体を分ける、創る、速度論的分割の力、生物工学会誌、**2014**, 92, 298-302.
- 5) 須貝 威、古田未有: 加水分解酵素を用いるエナンチオマー(鏡像異性体)の速度論的分割; 有機合成化学協会編、有機合成実験法ハンドブック第2版、丸善出版、**2015**, 779-781.