

平成21年 5月18日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18590002
 研究課題名（和文） 新規キノジメタン発生法に基づくエストロン類縁体の合成研究
 研究課題名（英文） Synthetic study of estrone derivatives based on new method for generation of o-quinodimethane species
 研究代表者
 北垣 伸治（KITAGAKI SHINJI）
 金沢大学・薬学系・准教授
 研究者番号：20281818

研究成果の概要：女性ホルモンの一種であり多種多様な薬理作用を示すことが知られているエストロンやその関連化合物の一般合成法を開発すべく、筆者らが最近見出した新規なエンージアレン形成に基づくオルトキノジメタン発生法を活用した上記化合物の合成研究を行った。その結果、穏和な条件下でのステロイド骨格構築法を開発し、ラセミのエストロンの全合成を達成した。また、アレンを利用した各種環状化合物の合成法を見出すことにも成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,500,000	0	1,500,000
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

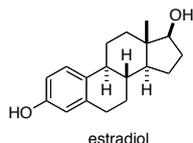
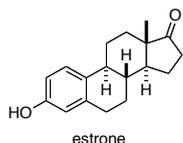
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学

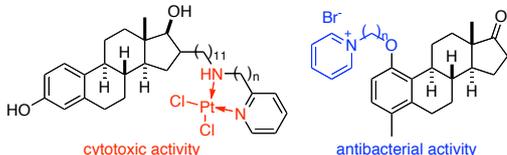
1. 研究開始当初の背景

近年ステロイド類がその高い疎水性のため細胞膜と相互作用し、膜を通過することを利用して、適当な生物活性を有する化合物とステロイドのハイブリッド分子を創製する、すなわち、ステロイドを薬物の輸送手段として用いる試みが活発に行われている。また、エストロンやエストラジオールのようなエストロゲンは、ステロイドホルモン依存性のがん（乳がん、子宮内膜や前立腺のがん）の増殖を助長することから、エストロゲン受容体の競合的拮抗薬は乳がん等の治療に用い

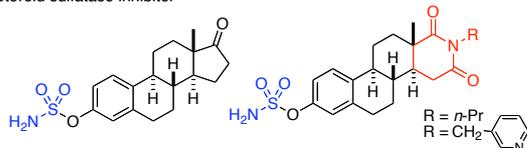
られている。実際、エストロゲンとのハイブリッド化合物は、元の化合物の制ガン活性を増強することが報告されている。最近では、標的組織内におけるエストロゲンの局所供給にはステロイドサルファターゼが関与することから、本酵素がドラッグターゲットとなっているが、いずれにしても、エストロンの構造をコアとする化合物が薬物の候補となる。これまでに最もよく利用されているのが、A環やD環を修飾したエストロンである。これは、エストロンを出発物質とする半合成により供給されている。



Steroid-conjugated agent

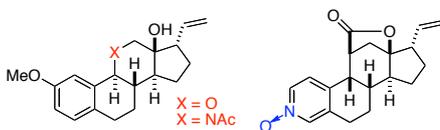


Steroid sulfatase inhibitor



一方、骨格内にヘテロ原子を含有したヘテロステロイドの薬理活性についても興味もたれているが、これまでに合成されている化合物はエストロゲンのA環やC環に窒素、酸素、イオウ原子を含むものが、数例報告されているにすぎない。

Examples of hetero-steroid



以上のように、エストロン類縁体の生物学的な注目度は高まる一方であるが、エストロンの広範な構造修飾には、効率的で且つ置換基の種類や位置にとらわれない一般性の高いエストロゲン合成法の確立が必須であり、既存の方法では今日の需要に対応しきれていない。

既存のエストロン合成法において、最も汎用されているのがオルトキノジメタンの分子内[4+2]環化付加反応である。オルトキノジメタンは極めて反応性に富むジエンであるため、その発生法は古くから研究されているが、高温や特殊な装置を必要とする、あるいは前駆体の合成に多工程を要する等の数多くの問題点を抱えていた。これに対し、筆者は穏和な条件下でのオルトキノジメタン生成反応を見出していた。そこで、その方法を利用したエストロゲン合成法を立案した。

2. 研究の目的

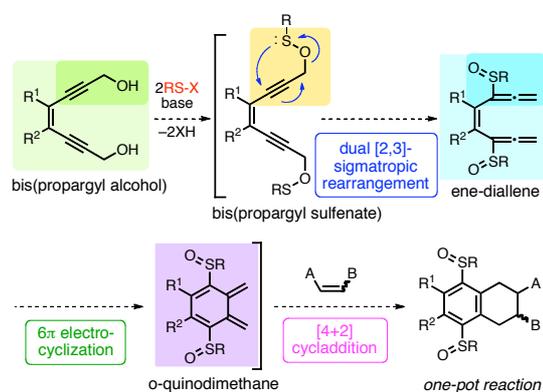
エストロゲン関連医薬品の創製に貢献することを念頭に置き、幅広い類縁体合成に耐

えうるエストロン合成法の確立を目的とし、まずはアレンを活用する穏和な条件下での新規ステロイド骨格構築構築法の開発を行うこととした。続いて、開発した手法を用いてエストロンの合成を達成した後、各種類縁体の合成を念頭においた各種環化反応の開発を目指した。

3. 研究の方法

1) エン-ジアレンは、 6π 電子環状反応により低温でオルトキノジメタンに変換されることが知られている。したがって、穏和な条件によるエン-ジアレン発生が同条件下でのオルトキノジメタン生成に繋がると考えられる。筆者らは、アレン発生法として、プロパルギルアルコールと塩化スルフェニルを用いるタンデム型スルフェン酸エステル形成-[2,3]-シグマトロピー転位反応によるスルフィニルアレン合成法を利用し、エン-ビス(プロパルギルアルコール)に適用することとした。

2) 上記方法で生成することが判明したオルトキノジメタンに対し、各種求ジエン体の共存下[4+2]環化付加反応を進行させ、その反応性を調査した後、その情報に基づきステロイド骨格構築に応用した。



3) 上記タンデム型環化反応の結果を解析し、より効率的なステロイド骨格構築反応を実現すべく、新たなエン-ジアレン発生法の検討を行った。

4) 見出した高効率の骨格構築法を利用してエストロンのラセミ体合成を行った。

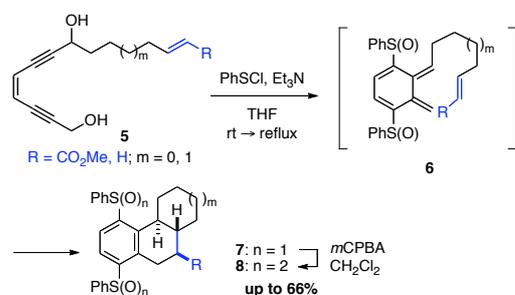
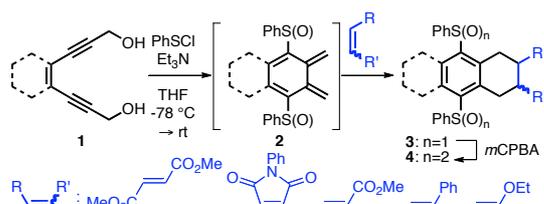
5) アレンを活用したエストロゲンの部分構造の構築に応用可能な環化反応の開発研究も平行して行った。

4. 研究成果

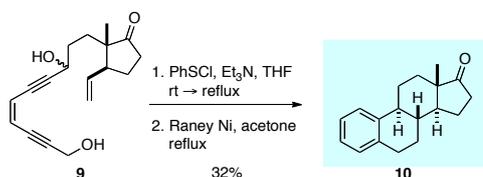
1) タンデム型スルフェン酸エステル形成-[2,3]-シグマトロピー転位反応(スルフィニル

アレン生成反応) を利用したエンージアレン形成に基づくオルトキノジメタン生成反応の開発

上記研究方法の1にしたがって研究を行い、室温以下でオルトキノジメタン **2** を発生させることに成功し、得られた **2** が主に電子不足の求ジエン体と分子間[4+2]環化付加反応を起こすことを明らかとした (最高収率 87%)。続いて、本法を分子内[4+2]環化付加反応に応用し、フェナントレン誘導体 **8** (m = 1) やベンズインデン誘導体 **8** (m = 0) を立体選択的に得ることができた。



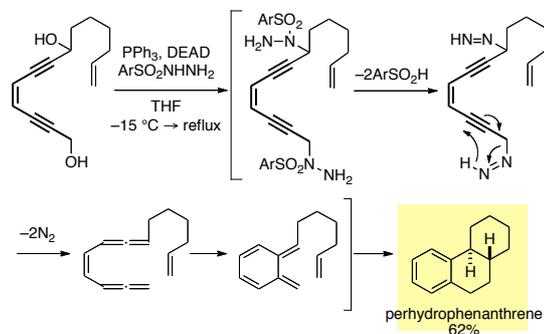
分子内環化反応が進行することが判明したので、本法によるステロイド骨格の構築を試みた。その結果、タンデム型環化、脱スルフィニル化の二工程収率 32% で 3 位に水酸基をもたないラセミのエストロン **10** を合成することができた。



2) イオウ官能基をもたないエンージアレン形成法の開発

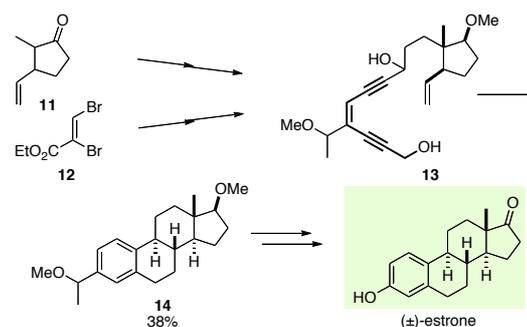
上記1の方法では、ステロイド骨格を構築することができるものの、環化反応の収率が低く、しかも環化後にイオウ官能基を除去する必要がある。そこで、アレン部分に置換基をもたないエンージアレン種の発生法の開発に着手した。種々検討の結果、オルトニトロベンゼンスルホニルヒドラジンをを用いるプロパルギルアルコールの光延反応-スル

フィン酸の脱離-窒素の脱離を伴うシグマトロピー転位の連続反応がエンージアレン種の発生に適用可能であることが判明した。ペルヒドロフェナントレンが生成する反応系で条件の最適化を行い、先のスルフィニルアレン生成反応を利用する方法よりも収率が向上する反応条件を見出した (収率 47% から 62% に改善)。



3) エストロンのラセミ合成

上記2の方法を用いてラセミ体のエストロンを合成することとした。エストロンの3位に相当する位置に1-メトキシエチル基を有するエンービス(プロパルギルアルコール) **13** を合成し、上記2で発見した最適条件で環化反応を行ったところ、目的のステロイド骨格を構築することができた。反応条件をさらに最適化し、最高収率 38% で目的物 **14** を得た。上記1の結果に比べ、若干の収率改善に留まったが、工程数を一つ減じることができた。得られた環化体の1-メトキシエチル基を数工程で水酸基へと変換し、エストロンのラセミ合成を達成した。



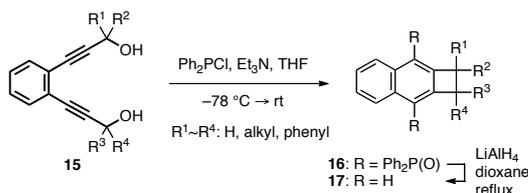
4) アレンを活用した環化反応の開発

エストロゲンの部分骨格の構築に応用可能な環化反応として、以下の反応を開発することができた。

4-1 ナフトシクロブテン形成反応

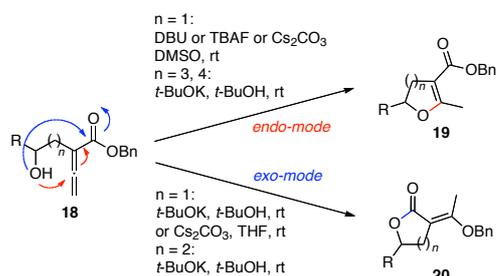
プロパルギルアルコールにクロロジフェニルホスフィンと反応させると、タンデム型亜ホスフィン酸エステル形成-[2,3]-シグマトロピー転位が連続的に進行し、ホスフィニ

ルアレンを生成することが知られている。本法を利用して、ベンゼン-ビス(プロパルギルアルコール) **15** を対応するエン-ジアレンに変換することを試みた。その結果、エン-ジアレンへの変換は起こるものの、塩化スルフェニルの場合のようなオルトキノジメタンを経由した求ジエン体との[4+2]型環化付加は起こらず、求ジエン体の関与しない[2+2]型環化付加が選択的に進行することが判明した。本反応は、2,3-ナフトキノジメタン種の前駆体であるナフトシクロブテン化合物 **17** の一般性の高い合成法となった。



4-2 ω-ヒドロキシアルキル鎖を含有するアレンルエステルのエンド型閉環反応

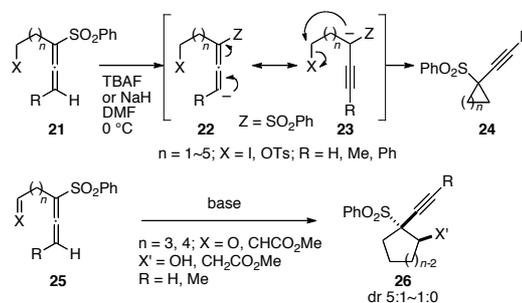
ベンジルオキシカルボニルアレンの1位アルキル基の末端に水酸基を有する化合物 **18** は、塩基処理により水酸基が活性化されて環化反応が進行するが、その反応様式が塩基や溶媒の種類と形成される環サイズに依存することを明らかにした。五員環形成 ($n = 1$) では、用いる塩基と溶媒により、アレン中心炭素を攻撃するエンド型閉環によって得られる環状エーテル **19** と、エステルカルボニル基を攻撃するエキソ型閉環によって生成するラクトン **20** の作り分けが可能である。一方、六員環形成反応 ($n = 2$) ではラクトン **20** のみが、七及び八員環形成反応 ($n = 3, 4$) では環状エーテル **19** のみがそれぞれ良好な収率で得られる。



4-3 アレニル/プロパルギルアニオンの生成に基づく閉環反応

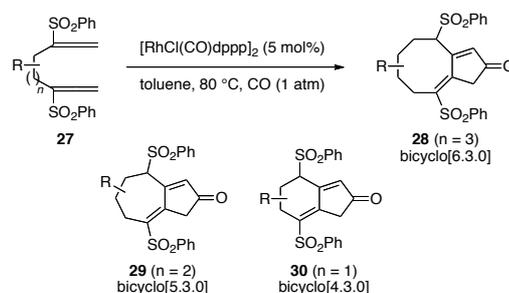
スルホン基等の電子求引性基で活性化されたアレン **21** は、末端の水素がフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) のような比較的弱い塩基で容易に引き抜かれてアレニル/プロパルギルアニオン **22/23** を生じ、

分子内の求電子部位と反応して閉環体 **24** を与えることを見出した。求電子部位がハロゲンの置換した炭素の場合、三〜七員環の構築が可能である。また、求電子部位としてアルデヒドや不飽和エステル部位が分子内に存在しても、高収率で五及び六員環生成物 **26** が得られる。



4-4 ビスアレンの分子内[2+2+1]型環化付加反応

金属錯体の作用で二つの炭素-炭素多重結合と一つの一酸化炭素分子が結合して五員環を形成する反応は、Pauson-Khand 型反応として広く知られる有用な反応である。この反応が同一分子内の二箇所の多重結合間で起こると、鎖状化合物からビシクロ化合物が一挙に生成する。しかし、既存の反応によって構築可能なビシクロ骨格には制限がある。反応に関与する二つの多重結合がアルキンとアルケンの組み合わせでは、一般にビシクロ[3.3.0]及びビシクロ[4.3.0]骨格を収率よく合成できるものの、ビシクロ[5.3.0]骨格以上の大きな環を構築することは困難である。二つの多重結合の一方にアレンを用いると、ビシクロ[5.3.0]骨格まで構築可能となる。このような背景の下、筆者らは、二つの多重結合の両方にアレンを利用し、一酸化炭素雰囲気下、ロジウム(I)触媒 $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dpppp}]_2$ (dpppp=1,3-ビスジフェニルホスフィノプロパン) を作用させることでビシクロ[6.3.0]骨格 **28** を効率よく合成することに成功した。本法は、ビシクロ[5.3.0] **29** 並びにビシクロ[4.3.0]骨格 **30** の構築も可能である。



以上のように、筆者らが最近見出した新規なエン-ジアレン形成に基づくオルトキノジメタン発生法を活用することにより、穏和な条件下でのステロイド骨格構築法を開発し、ラセミのエストロンの全合成を達成した。また、アレンを利用した各種環状化合物の合成法を見出すことにも成功した。今後は、骨格構築の鍵となる反応のさらなる収率改善を図るとともに、開発した各手法を活用してエストロン類縁体の合成を行いたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① 北垣伸治, 稲垣冬彦, 向智里, アレンと多重結合間の分子内付加環化反応, 有機合成化学協会誌, 67, No. 6, 2009, 査読有
- ② F. Inagaki, S. Narita, T. Hasegawa, S. Kitagaki, C. Mukai, Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular Carbonylative [2+2+1] Cycloaddition of Bis(allene)s: Bicyclo[6.3.0]undecadienones and Bicyclo[5.3.0]decadienones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 2007–2011, 2009, 査読有
- ③ S. Kitagaki, T. Kawamura, D. Shibata, C. Mukai, Investigation of Oxacycle Formation by Base-Promoted Endo-Mode Ring-Closing Reaction of Allenes. *Tetrahedron*, 64, 11086–11095, 2008, 査読有
- ④ H. Hakuba, S. Kitagaki, C. Mukai, Sequential Pericyclic Reaction of Ene-diallene: Synthesis of (±)-Estrone. *Tetrahedron*, 63, 12639–12645, 2007, 査読有
- ⑤ S. Kitagaki, S. Teramoto, C. Mukai, Ring-Closing Reaction of Allenic/Propargylic Anions Generated by Base Treatment of Sulfonylallenes. *Org. Lett.* 9, 2549–2552, 2007, 査読有
- ⑥ S. Kitagaki, D. Shibata, C. Mukai, Studies of Ring-Closing Mode of 4-Hydroxy-2-vinylidenebutanoates: 5-Exo-trig versus 5-Endo-dig. *Tetrahedron Lett.*, 48, 1735–1738, 2007, 査読有
- ⑦ S. Kitagaki, Y. Okumura, C. Mukai, Reaction of Ene-bis(phosphinylallenes): [2+2] versus [4+2] Cycloaddition. *Tetrahedron*, 62, 10311–10320, 2006, 査読有
- ⑧ S. Kitagaki, K. Katoh, K. Ohdachi, Y. Takahashi, D. Shibata, C. Mukai, Intermolecular [4+2] Cycloaddition of *o*-Quinodimethanes Derived from Ene-bis(sulfinylallenes). *J. Org. Chem.*, 71, 6908–6914, 2006, 査読有
- ⑨ S. Kitagaki, Y. Okumura, C. Mukai, Synthesis of Naphtho[*b*]cyclobutenes from

1,2-Bis(3-propynol)benzenes. *Tetrahedron Lett.*, 47, 1849–1852, 2006, 査読有

⑩ S. Kitagaki, K. Ohdachi, K. Katoh, C. Mukai, Sequential Pericyclic Reaction of Ene-diallenes: An Efficient Approach to the Steroid Skeleton. *Org. Lett.*, 8, 95–98, 2006, 査読有

[学会発表] (計 8 件)

- ① 稲垣冬彦, 成田集, 長谷川琢真, 北垣伸治, 向智里, スルホニル置換ビスアレン体を用いたビシクロ[6.3.0]骨格の構築, 日本薬学会第 129 年会, 3.26–28, 京都 (2009).
- ② 向智里, 川村行正, 北垣伸治, アレンを活用したラクトン環構築の検討, 日本薬学会第 128 年会, 3.26–28, 横浜 (2008).
- ③ 向智里, 宮下祐輔, 北垣伸治, アニル/プロバルギルアニオンの閉環反応, 日本薬学会第 128 年会, 3.26–28, 横浜 (2008).
- ④ 向智里, 成田集, 長谷川琢真, 北垣伸治, ビスアレンの Pauson-Khand 型反応, 日本薬学会第 128 年会, 3.26–28, 横浜 (2008).
- ⑤ 白馬弘文, 北垣伸治, 向智里, エンジアレン中間体の連続的環化反応を用いたエストロンの合成, 平成 19 年度有機合成化学北陸セミナー, 10.12–13, 金沢 (2007).
- ⑥ 北垣伸治, 成田集, 向智里, エチレン鎖で連結した 1,4-ビスアレンの環化付加反応, 平成 19 年度有機合成化学北陸セミナー, 10.12–13, 金沢 (2007).
- ⑦ S. Kitagaki, D. Shibata, C. Mukai, Studies of Ring-Closing Mode: Exo-Trig versus Endo-Dig, 21th International Congress of Heterocyclic Chemistry, 7. 15–20, Sydney, Australia (2007).
- ⑧ 北垣伸治, 柴田大助, 向智里, 4-Hydroxy-2-vinylidenebutanoate の閉環反応における位置選択性: 5-exo-trig vs 5-endo-dig, 日本薬学会第 127 年会, 3.28–30, 富山 (2007).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北垣 伸治 (KITAGAKI SHINJI)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号: 20281818

(2) 研究分担者

向 智里 (MUKAI CHISATO)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号: 70143914