

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24510305

研究課題名(和文) 生合成経路を活用するステロイド類の効率的合成法の開発

研究課題名(英文) Synthetic study of steroids utilizing biosynthesis

研究代表者

庄司 満 (SHOJI, MITSURU)

慶應義塾大学・薬学部・准教授

研究者番号：30339139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：ステロイド骨格を有する化合物は自然界に広く分布し、さまざまな生物活性と複雑な構造を有している。これまで報告されたステロイド骨格の代表的合成法は、多段階を要し、生化学研究に必要な標的化合物の大量供給は困難であった。そこで、生合成経路を活用したステロイドの効率的合成法を開発することとした。

ドミノ環化によるステロイドの四環性骨格構築に先立ち、三環性骨格を有するモデル化合物で方法論の妥当性を検討した。三環性化合物の環化前駆体を収束的に調製し、ラジカルを経由するドミノ環化で良好な収率で三環性骨格を構築した。同様の手法で四環性化合物の合成を検討したところ、目的の化合物を少量ながら得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：Steroids are widely distributed in nature and they have wide variety of bioactivities and unique polycyclic framework. In this study, the synthesis of the tetracyclic skeleton of steroids via manganese(III) and copper(II)-mediated radical polycyclization. Before starting the synthesis of tetracyclic structure, construction of tricyclic moiety was investigated. The cyclization precursor was prepared by convergent synthetic route. The domino cyclization proceeded to give the desired tricyclic product and the tetracyclic framework was also provided in the similar manner.

研究分野：天然物化学、有機合成化学

キーワード：ステロイド 天然物 ドミノ環化

1. 研究開始当初の背景

ステロイド骨格を有する化合物は自然界に広く分布し、動植物ホルモン、抗菌活性、抗腫瘍活性をはじめ、さまざまな生物活性を有している。ステロイド類は、多くの不斉炭素と 6-6-6-5 員環が縮環した基本構造を有するため、世界中の合成化学者の興味をひき、これまで数多くの全合成が達成されるとともに、より高い活性を有する類縁体も合成されている。ステロイド骨格の代表的合成法である、環構造と不斉炭素を順次構築する手法は、多段階を要し、生化学研究のための標的化合物の大量供給は困難である。一方、安価で容易に入手可能なステロイドを出発原料とし、官能基変換により標的化合物を合成する手法も報告されている。しかし、出発原料として用いることのできるステロイドは限られているうえ、反応性の低い部位の選択的酸化や炭素-炭素結合形成などの部位特異的官能基化は困難である。より効率的な方法として、エポキシポリエンにルイス酸を作用させ、エポキシドの活性化から開始するドミノ環化によりステロイド骨格を構築する合成法が報告されているが、多官能基化された基質でのドミノ環化は未だ報告されていない。

2. 研究の目的

本研究では、ステロイドの生合成経路を利用するドミノ環化を鍵反応として、高度に官能基化されたステロイド類縁体の合成を行う。ステロイドの 18 位メチル基の選択的酸化は非常に困難であり、アルドステロンの量的供給は容易ではない。そこで、容易に調製可能な複数のセグメントを順次連結させて環化前駆体を合成し、鍵反応のドミノ環化によりアルドステロンの四環性骨格を一挙に構築しようと考えた。

3. 研究の方法

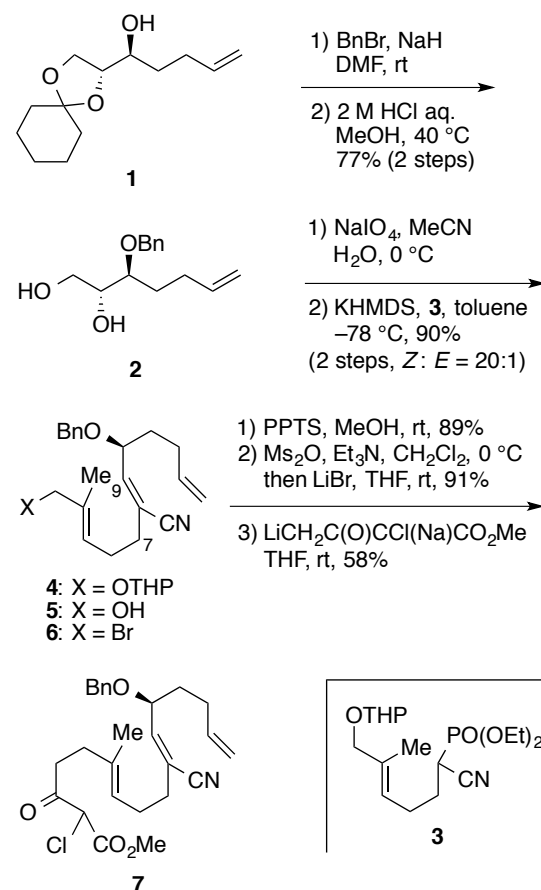
ドミノ環化によるアルドステロンの四環性骨格構築に先立って、三環性骨格を有するモデル化合物で方法論の妥当性を検討することとした。三環性化合物の環化前駆体は、D-マンニトールから誘導したアルデヒドとシアノリン酸エステルとの Horner-Wadsworth-Emmons 反応と続くアセト酢酸エチルユニットの伸長反応で調製した。本研究では、ラジカル環化による三環性化合物の一挙構築を目指し、反応条件の最適化を行うこととした。さらに、11 位の保護基の種類・溶媒・反応温度が生成物の収率と立体選択性に与える影響を精査する。

三環性化合物の合成で得られた知見をもとに、実際のステロイド骨格の四環性一挙構築を目指す。四環性化合物の環化前駆体は、先と同様に収束的に合成することとした。

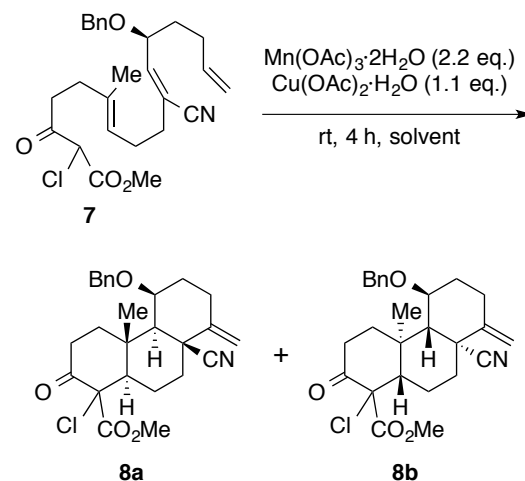
4. 研究成果

ドミノ環化によるステロイド類の四環性骨格構築に先立ち、三環性骨格を有するモデル

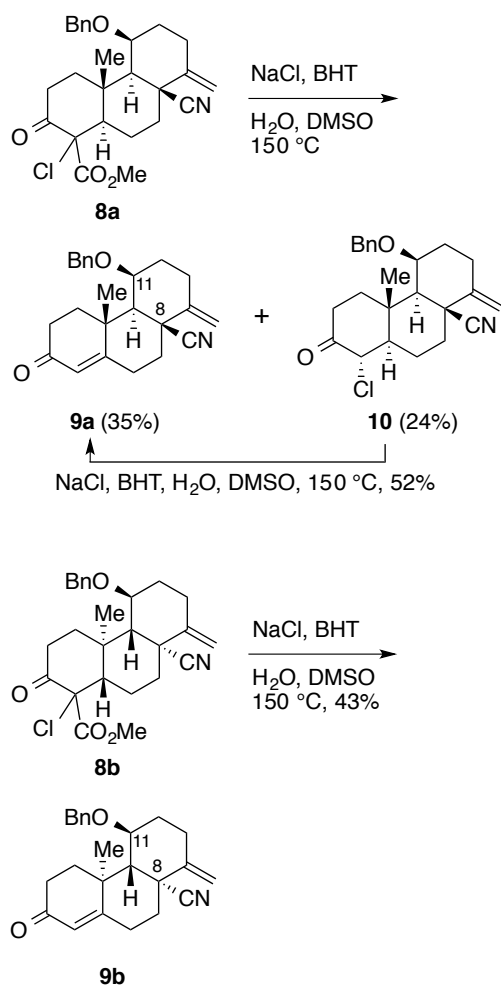
化合物で反応条件の最適化を検討した。三環性化合物の環化前駆体の合成は、以下のように行った。D-マンニトールから誘導したアルデヒド **1** とシアノリン酸エステル **3** との Horner-Wadsworth-Emmons 反応で *Z*-アルケン **4** を選択的に合成した。続いて脱保護で生じたアルコールを臭素化後、アセト酢酸エチルユニットの伸長反応により、環化前駆体 **7** を調製した。



この環化前駆体 **7** に対しラジカル環化による三環性化合物の一挙構築の反応条件を最適化し、望む三環性化合物 **8a**、**8b** を良好な収率で合成することに成功した。生成物の縮環部の立体化学は、標的化合物と同じ



trans,anti,trans であった。さらに、ドミノ環化で得られた三環性化合物 **8a**、**8b** の脱メトキシカルボニル化と続く塩化水素の脱離を同一反応容器内で行い、ステロイドの ABC 環部に相当するエノン **9a**、**9b** を合成した。



三環性モデルで得られた知見をもとに、ドミノ環化による四環性骨格の一举構築を目指した。4つのセグメントの連結により環化前駆体を調製し、ドミノ環化を試みたところ、期待に反し二環で反応が停止した。そこで、環化前駆体の置換基を検討した結果、痕跡量ながら四環性骨格を有する化合物を得ることに成功した。

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2件)

①Miyu Furuta, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai, Mitsuru Shoji, Divergent Synthesis of Pseudoenantiomers for ABC-ring Moiety of Steroids, Tetrahedron Letters, 査読有、55巻、2014、3189-3191

DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.04.018

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-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-、有機合成化学協会誌、査読有、71巻、2013、237-246

[学会発表] (計12件)

①○古田未有、花屋賢悟、須貝威、庄司満、生合成経路を模倣した生理活性ステロイドの合成研究、日本薬学会第135年会、2015年3月28日、兵庫県神戸市

②○古田未有、花屋賢悟、須貝威、庄司満、ドミノ環化を活用する生理活性ステロイドの合成研究、第68回有機合成化学協会関東シンポジウム(新潟シンポジウム)、2014年11月29日、新潟県新潟市

③○古田未有、花屋賢悟、須貝威、庄司満、ドミノ環化を鍵反応とする生理活性ステロイドの合成研究、第49回天然物化学談話会、2014年7月2-3日、岡山県倉敷市

④○Miyu Furuta, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai, Mitsuru Shoji, Synthetic Study toward ABCD-ring of Steroids via biomimetic Domino Cyclization, 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, 2014/7/14-15, Louvain-La-Neuve, Belgium

⑤○古田未有、花屋賢悟、須貝威、庄司満、ドミノ環化を鍵反応とするステロイド類の合成研究、日本薬学会第134年会、2014年3月28日、熊本県熊本市

⑥○庄司満、環状骨格に魅せられた天然物合成、農芸化学会関東支部若手の会 天然物化学研究会「天然物化学の潮流を読む」、2013年10月18日、東京都世田谷区

⑦○Miyu Furuta, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai, Mitsuru Shoji, Synthetic Study of Steroidal Skeleton via Biomimetic Domino Cyclization, 14th Tetrahedron Symposium, 2013/6/26-27, Vienne, Austria

⑧○Mitsuru Shoji, Eriko Suzuki, Minoru Ueda, Shigeru Ohba, Takeshi Sugai, Stereoselective Construction of cis-Decalin Framework via Radical Domino Cyclization, 14th Tetrahedron Symposium, 2013/6/26-27, Vienne, Austria

⑨○Miyu Furuta, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai, Mitsuru Shoji, Stereoselective Construction via Biomimetic Domino Cyclization toward ABCD Rings of Steroids, The 23rd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2013/5/14, Nagasaki, Japan

⑩○古田未有、花屋賢悟、須貝威、庄司満、ドミノ環化を活用するステロイド類縁体の合成研究、日本薬学会第133年会、2013年3月29日、神奈川県横浜市

⑪○古田未有、花屋賢悟、須貝威、庄司満、ドミノ環化を鍵反応とするステロイド類縁体の合成研究、第64回有機合成化学協会関東シンポジウム(新潟シンポジウム)、2012年12月1日、新潟県長岡市

⑫○古田未有、花屋賢悟、須貝威、庄司満、

光学活性グリセロール誘導体の微生物合成
とステロイド骨格の構築、第 47 回天然物化学
学談話会、2012 年 7 月 5 日、熊本県阿蘇市

[その他]

ホームページ等

[http://www.pha.keio.ac.jp/research/obc/
index.html](http://www.pha.keio.ac.jp/research/obc/index.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

庄司 満 (SHOJI, Mitsuru)

慶應義塾大学・薬学部・准教授

研究者番号：30339139