

氏名(本籍)	なが 永	い 井	みつ 光	お 雄
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	薬	第	290	号
学位授与年月日	平成元年	3月	8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	分子内Diels-Alder反応を用いるステロイドの合成研究
--------	--------------------------------

	(主査)		
論文審査委員	教授 福本圭一郎	教授 高野誠一	
		教授 南原利夫	

論文内容要旨

ステロイドは、動、植物界に広く存在する極めて重要な化合物群であり、その特異な生理作用と化学構造上の興味から古くより化学者の注目を集め、多種多様な方法により合成研究が活発に行われてきた。

著者はベンゾシクロブテン誘導体 (1) の加熱により生成する *o*-キノジメタン (2) とオレフィンとの分子内Diels-Alder反応によりB環アロマティックなステロイドB, C, D環部 (*trans*-ベンゾパーヒドリンダン) (3) を一挙に構築し、さらに本化合物をBirch還元後A環部、C-10位メチル基及びC-11位カルボニル基の導入を行うならばステロイド特に副腎皮質ステロイド類を効率よく合成し得ると考え、この考察に基づき (±)-11-オキシprogesteron (4), (±)-アドレノステロン (5), (±)-エストロン (6), (±)-コルチゾン (7) 及び (+)-アルドステロン (8) の全合成研究を行った。(Chart 1)

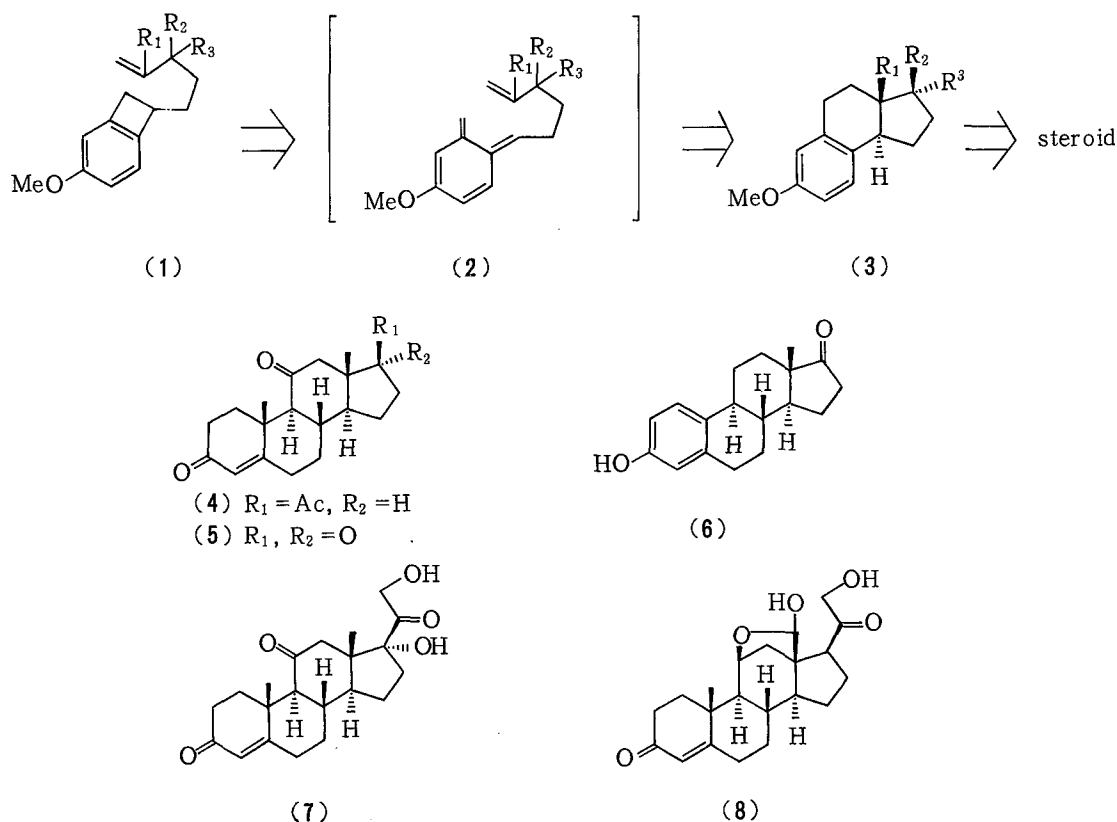


Chart 1

(±)-11-オキソプロゲステロン (4) の全合成

著者は糖質コルチコイドの重要中間体として認められている (±)-11-オキソプロゲステロン (4) の全合成を以下の様に行った。最初に熱反応の原料となるベンゾシクロブテン誘導体 (10) を、文献記載の方法に従い合成したヨウ化物 (9) より三行程を経て合成した。本化合物 (10) を *o*-ジクロロベンゼン中180℃にて加熱すると閉環体が立体異性体の混合物として生成し直ちに酸処理しケトン (11), (12), (13) を10 : 1 : 1 の比であわせて98%の収率で合成した。

(Chart 2)

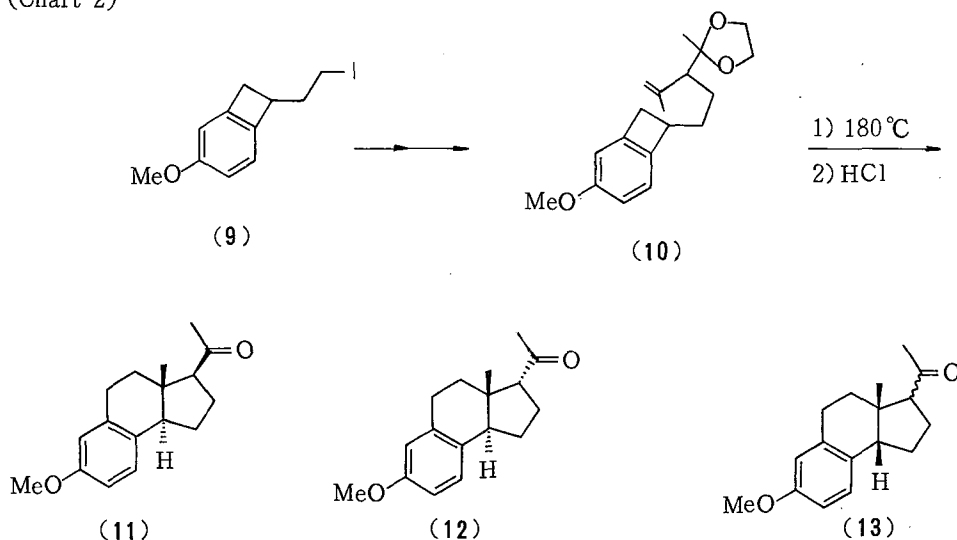


Chart 2

熱反応により立体選択的に合成したケトン (11) へのステロイドA環部の導入は次の様に行った。まずケトン (11) のステロイドC-20位を保護した後、B環部を還元し β , γ -不飽和ケトン (14) へと導いた。さらに (14) のアルキル化をmethyl α -trimethylsilylvinyl ketoneを用いて

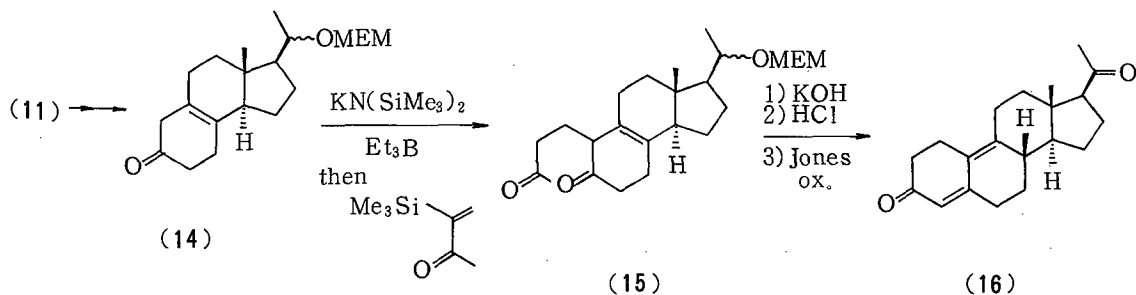


Chart 3

行い、合成したモノアルキル体 (15) をアルカリ条件下閉環反応に付し、続いて保護基を除去後、二級アルコールを酸化し 19-norpregna-4,9(10)-diene-3,20-dione(16) を合成した。(Chart 3)

ジェンジオン (16) より (±)-11-オキソプロゲステロン (4) への変換は次の様に行った。(16) をジケタル (17) へと導いた後、(17) を MCPBA にて処理しモノエポキシ体 (18) 及びジエポキシ体 (19) を約 1 : 1 の比で得た。次いでモノエポキシ体 (18) に MeMgBr を用いてメチル基を導入し、引き続き酸処理を行いpregna-4,9(11)-diene-3,20-dione(20) を合成した。さらに常法に従い (20) より三行程を経て (±)-11-オキソプロゲステロン (4) の全合成を完成した。(Chart 4)

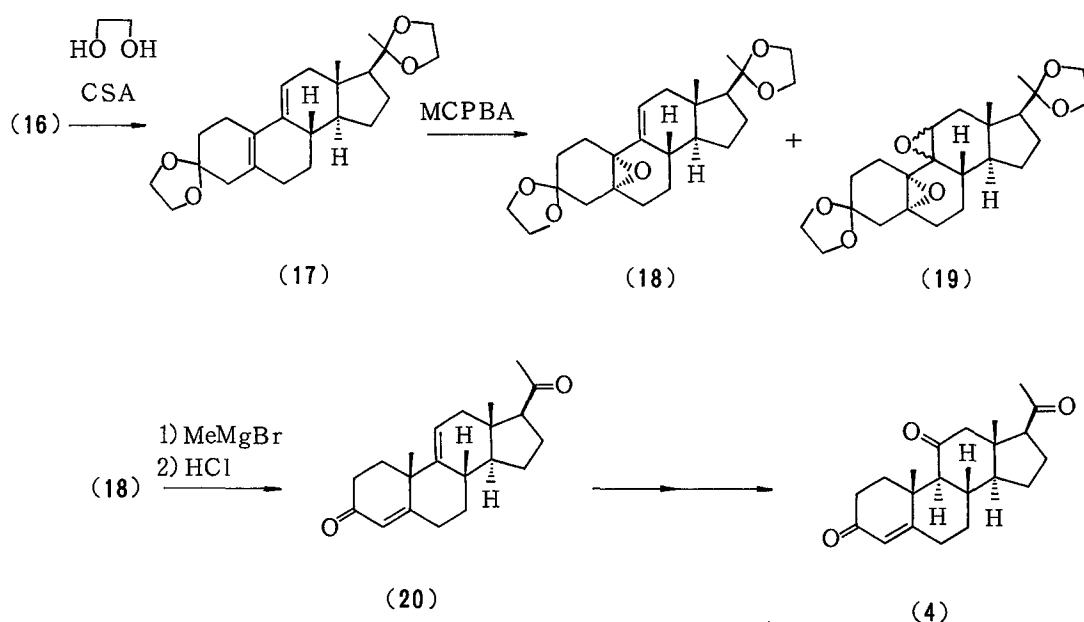


Chart 4

(±)-エストロン (6) 及び (±)-アドレノステロン (5) の全合成

ステロイド C-17 位に酸素官能基を持つ *trans*-ベンゾパーヒドリンダン を卵胞ホルモンの一種 (±)-エストロン (6) 及び他の糖質コルチコイドの前駆体である (±)-アドレノステロン (5) の共通合成中間体として選択した。

まず容易にかつ大量に合成し得るベンゾシクロブテン (21) より数行程を経てアリルアルコール (22), エノン (23) を合成した。次いで本化合物 (22, 23) 及びその酸素官能基保護体の熱反応を種々検討した結果、アセタール (24) を熱反応の基質とした場合トランス体 (25) とシス体 (26) が 95 : 5 の比で生成し最も効率良く目的とする *trans*-ベンゾパーヒドリンダン (25) を合成できることが判明した。(Chart 5)

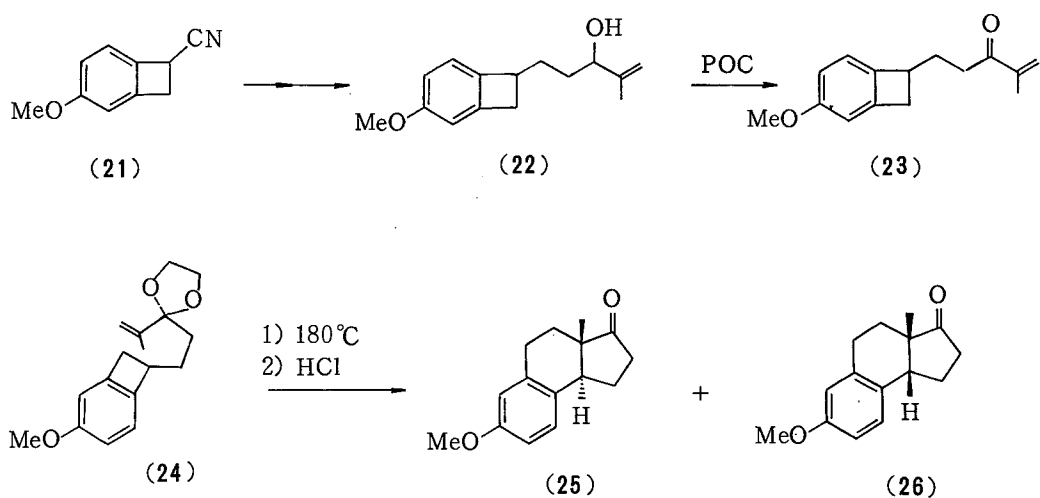


Chart 5

次いで *trans*-ベンゾパーヒドリンダン (27) より (±)-エストロン (6) への変換は以下の様に行った。まず (27) の B 環部を還元しエノン (28) へと導き、次いでエナミンを経てアルキル化を行い酸加水分解後、アルカリ処理しジェンジオン (29) を合成した。(29) よりエストロン (6) への変換は既に Danishefsky らにより行われているので、著者は (±)-エストロン (6) の全合成を達成したことになる。(Chart 6)

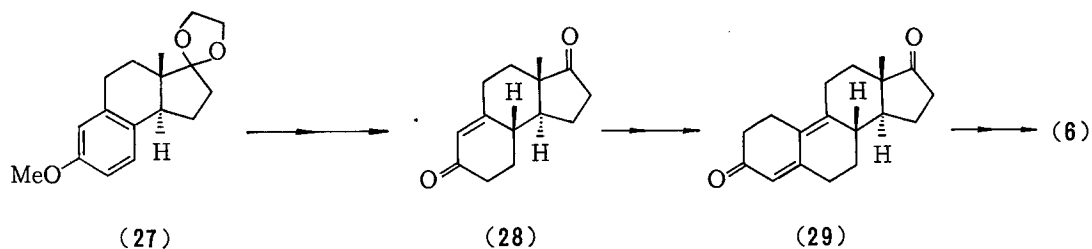


Chart 6

続いて (27) より (±)-アドレノステロン (5) への変換を以下の様に行った。最初に (27) の B 環部を還元後異性化し、さらにアリル位酸化を行いエンジオン (30) へと導いた。次いで CH_2N_2 を用い C 1 単位を導入し化合物 (31) へと変換後、最後に (31) を Stork らの方法に準じアルキル化を行い、さらに加水分解後アルカリ処理し (±)-アドレノステロン (5) の全合成を完成した。(Chart 7)

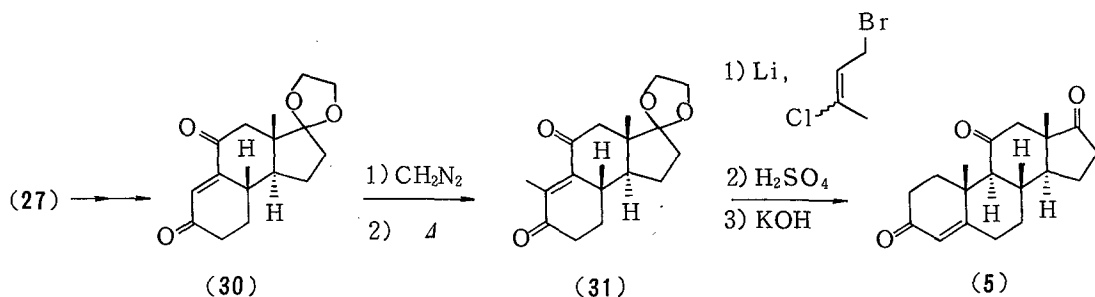


Chart 7

不斉分子内Diels-Alder反応による光学活性 *trans*-ベンゾパーヒドリンドンの合成

(±)-エストロン (6) 及び (±)-アドレノステロン (5) の合成中間体である *trans*-ベンゾパーヒドリンドンの合成において、ステロイドC-17位相当部にキラル補助基として光学活性なC₂対称アセタール基を持つベンゾシクロブテン誘導体の熱反応を行うならば、その時点で生成する *o*-キノジメタンとオレフィンとの分子内Diels-Alder反応の際不斉誘導が起こり光学活性な *trans*-ベンゾパーヒドリンドンの合成が可能であると期待し、各種の基質についてその熱反応を検討した。例えばエノン (23) より導いたC₂対称アセタール (32) を熱反応後酸処理を行った。その結果、トランス体 (25)、シス体 (26) が95 : 5の比であわせて収率90%で生成した。またトランス体 (25) の光学純度は36%であった。以上の様に著者は、ある程度の光学収率で光学活性な *trans*-ベンゾパーヒドリンドン (25) を選択的に合成することに成功した。(Chart 8)

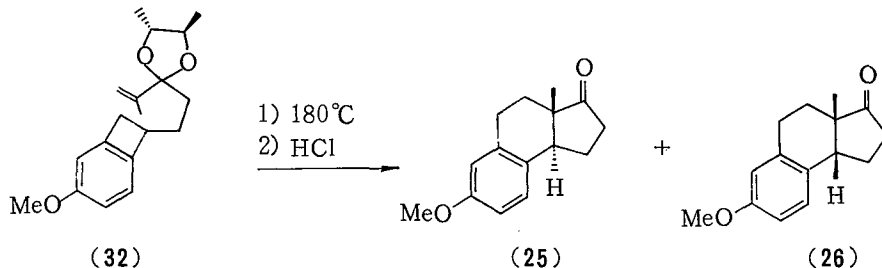


Chart 8

(±)-コルチゾン (7) の合成研究

古くより医薬品として注目を集めた代表的糖質コルチコイドの一種である (±)-コルチゾン (7) の合成研究を行った。オレフィン部としてかつコルチゾンC-17位側鎖相当の置換基としてジイソプロペニル基を持つ対称性ベンゾシクロブテン (33, 34) の熱反応を行い高選択的に三環性化合物 (35, 36) を合成した。さらに本化合物 (35, 36) について各々C-17位の修飾を行いコルチゾンC-17 側鎖に相当する官能基を持つ (37, 38) へと誘導することに成功した。本化合物 (37, 38) は (±)-コルチゾン (7) 合成の重要中間体であると考えられる。(Chart 9)

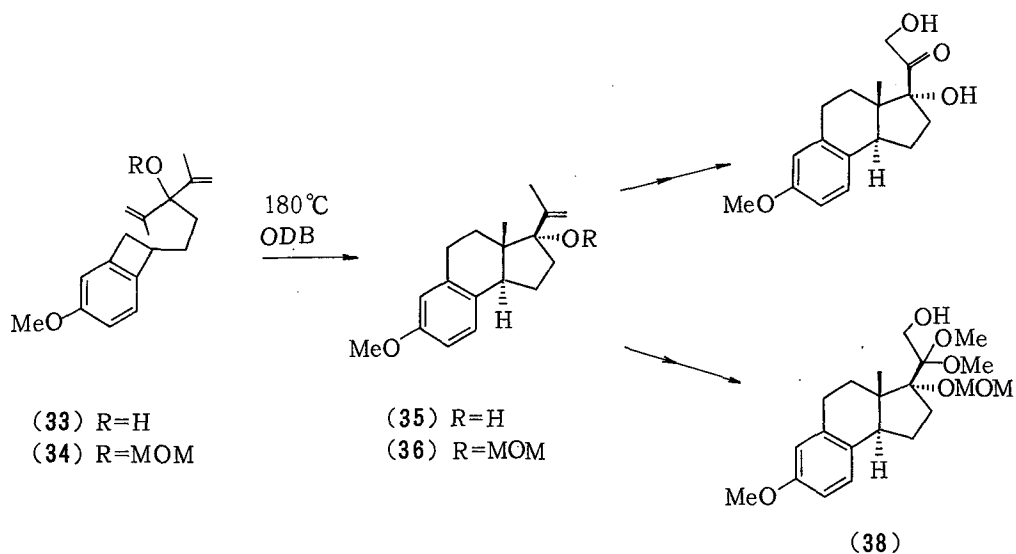
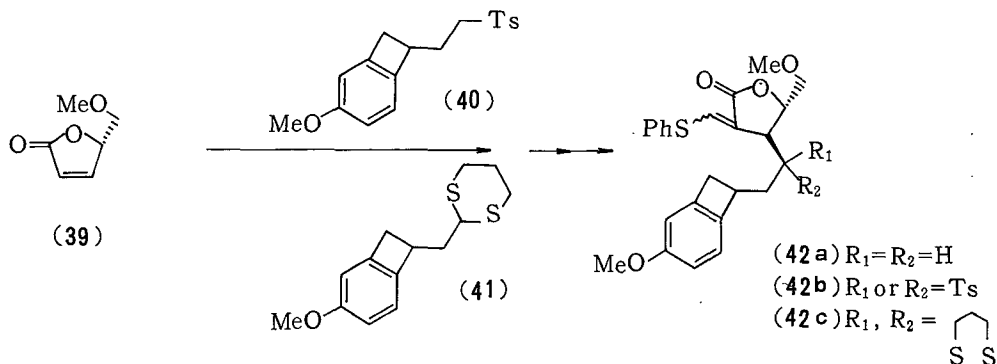


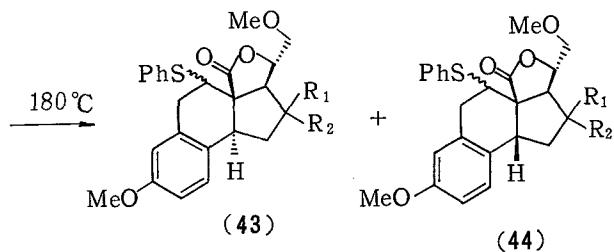
Chart 9

(±)-アルドステロン (8) の合成研究

無機質コルチコイドの一種で生命維持作用を持つ生体内極微量生理活性物質である光学活性アルドステロン (8) の合成研究を行った。D-(+)-RibonolactoneまたはL-グルタミン酸より合成した光学活性プテノライド (39) に二種のベンゾシクロブテン誘導体 (40, 41) をMichael加させた後 (42a, 42b, 42c) を得、これらについてその熱反応を検討した。(Chart 10)

Table 1に示す様にチオアセタール (42c) の熱反応では、*trans*-ヒドリンドン (43c) のみが高選択的に生成した。トランス体 (43a, 43b, 43c) はC-13,14,17位について天然物と同じ立体配置を持ち (±)-アルドステロン (8) 合成の重要中間体であると考えられる。






	(43):(44)	
a: $R_1=R_2=H$	30:70	72%
b: R_1 or $R_2=Ts$	75:25	84%
c: $R_1, R_2=$ 	100:0	76%

Chart 10

以上のように著者は、分子内Diels-Alder反応を利用する各種*trans*-ベンゾパーヒドリンダンの立体選択的合成法を開発し、さらに(±)-11-オキソプロゲステロン(4)、(±)-アドレノステロン(5)及び(±)-エストロン(6)の全合成に成功した。本合成法は天然ステロイド全合成ばかりでなく医薬品としての全く新規な生理活性ステロイド全合成においても有用な一手法となり得るものと期待される。

審査結果の要旨

本論文は、ベンゾシクロブテンに由来する o -キノジメタンの分子内Diels-Alder反応を鍵反応として数種のステロイドの全合成を行った研究である。本論文の特徴は従来の o -キノジメタンの分子内Diels-Alder反応ではA環或はD環アロマチックステロイドが生成し、そのためC₁₀或はC₁₃位へのメチル基の導入に際し多段階を必要としていたが、この点を解決するとともに従来法とは全く異った o -キノジメタンを経る応用範囲の広い新規なステロイド合成法を開発した点にある。

先ずベンゾシクロブテンの加熱により生成する o -キノジメタンの分子内Diels-Alder反応で一挙にしかも高立体選択的に好収率で*trans*-ベンゾパーヒドリンドンを合成し、次いでBirch還元、酸処理、Robinson annelationにより19-nor- Δ^9 -progesteroneとし、さらに10位へ立体かつ位置選択的に β -メチル基を、またC₁₁位へ位置選択的にカルボニル基を構築し11-オキソプロゲステロンの全合成を達成している。なお本化合物は既にコルチゾンへ変換されているので、上記研究はコルチゾンの全合成をも意味するものである。

続いて o -キノジメタンを経て上記と類似の第二の*trans*-ベンゾパーヒドリンドンを製し、Birch還元、酸処理、annelationにて四環性化合物とし、最後に無水酢酸処理で女性ホルモンのエストロンの全合成を行っている。さらに上記の第二の*trans*-ベンゾパーヒドリンドンを利用し、Birch還元にて生成するエノン系を手掛りとしてC₁₀位にメチル基を、C₁₁位へカルボニル基をそれぞれ位置選択的に導入した後、Robinson annelationを利用し副腎皮質ホルモンの代謝産物のアドレノステロンの全合成を完成している。

さらにキラル補助基として光学活性C₂対称アセタール基をもつベンゾシクロブテンを鍵化合物として不斉分子内Diels-Alder反応を行い、光学活性*trans*-ベンゾパーヒドリンドンのエナンチオ選択的合成に成功し、光学活性ステロイド類の不斉合成への道を開拓している。

最後に o -キノジメタンの分子内Diels-Alder反応によりコルチゾン及び(+)-アルドステロン合成の重要中間体も合成しており、これら二つのステロイド合成の重要な手掛りを開発している。

既述のように本論文は、 o -キノジメタンの分子内Diels-Alder反応を利用し*trans*-ベンゾパーヒドリンドンを高立体選択的に合成する新方法を確立し、さらにannelationでA環部を形成させるとともにC₁₀、C₁₁位へそれぞれ位置かつ立体選択的にメチル基、カルボニル基を構築するという全く新しい手法を開発し、薬学的に極めて重要な数種のステロイドの全合成を完成した研究であり、薬学のみならず有機合成化学の進歩発展に寄与するところ極めて大きく、博士論文として十分価値あるものと認める。