薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (4) 389-395 (1980)

Heterocyclic Prostaglandins (第4報¹⁾) 8-Aza-11-deoxyprostaglandin E₁ およびその関連化合物の合成

西條成良, 和田征夫, 野口勝通, 村木正義, 石田昭彦, 日水順一
田辺製薬株式会社有機化学研究所²⁾

Heterocyclic Prostaglandins. IV.¹⁾ Synthesis of 8-Aza-11-deoxyprostaglandin E₁ and Its Related Compounds

SHIGEYOSHI SAIJO, MASAO WADA, KATSUYUKI NOGUCHI, MASAYOSHI MURAKI,
AKIHIKO ISHIDA, and JUN-ICHI HIMIZU

Organic Chemistry Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received August 10, 1979)

Synthesis of 8-azaprostanoids (**1a—e** and **15a—e**) from 5-hydroxymethyl-2-pyrrolidinone (**3**) was described. Acetylation of **3** and subsequent alkylation with methyl 7-iodoheptanoate yielded N-alkylated compound (**7**), which was converted into 5-hydroxymethyl derivative (**10**) after selective hydrolysis. The same compound (**10**) was also conveniently prepared from **3** after ethoxyethylation and alkylation followed by treatment with acidic methanol. The Collins oxidation of **10** provided an aldehyde (**11**) which served as a key intermediate. The Wittig reaction of **11** with various dimethyl 2-oxo-phosphonates yielded the corresponding enones (**12a—e**), which were reduced by sodium borohydride, followed by the separation of C₁₅-epimers and alkaline hydrolysis, to give moderate yields of **1a—e**, and **15a—e**.

Keywords—prostaglandin; heterocyclic prostaglandin; 8-aza-11-deoxyprostaglandin; 1-substituted-5-formyl-2-pyrrolidinone; 5-hydroxymethyl-2-pyrrolidinone

近年、プロスタグランジン (PG) 骨格の炭素原子を酸素、窒素、硫黄などのヘテロ原子に置換したヘテロ PG は、化学的・医学的興味から非常に関心が持たれ、それらの合成研究が盛んに行われている。^{1,3)}

著者らは、異項環 PG 類合成の一環として C₁₀ の炭素原子を酸素原子に置換した 10-oxaprostanoid の合成を行い、先に報告した。¹⁾ 今回、C₈ の炭素原子を窒素原子に置換した 8-azaprostanoid の合成を行った。dl-Pyrogutamic acid (**2a**) から出発し、methyl 5-formyl-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate (**11**) を経由する 8-aza-11-deoxy PGE₁ (**1a**) の合成に関しては、著者らが一部特許⁴⁾ として最初に報告したが、その後 Bolliger ら,^{5a)} Bruin ら,^{5b)} Zoretic ら^{5c)} によりあいついで報告された。さらに、薬理学的興味とあいまって他の 8-azaprostanoid のすぐれた合成法も報告されている。⁵⁾

1a 合成の key point は、aldehyde 体 (**11**) をいかに合成するかという点にあるが、著者らはまず 5-hydroxy-

- 1) a) 第1報: A. Ishida, S. Saijo, K. Noguchi, M. Wada, O. Takaiti, J. Himizu, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 625 (1979); b) 第2報: A. Ishida, K. Noguchi, S. Saijo, J. Himizu, M. Wada, *ibid.*, **27**, 2281 (1979); c) 第3報: A. Ishida, S. Saijo, J. Himizu, *ibid.*, **28**, 783 (1980).
- 2) Location: 2-2-50, Kawagishi, Toda, Saitama, 335, Japan.
- 3) 黒住精二, 融健, 有合化, **37**, 133 (1979).
- 4) 日水順一, 西條成良, 野口勝通, 和田征夫, 針谷祥一, 高市雄之, 特開, 昭 51-1461 (1976).
- 5) a) G. Bolliger, J.M. Muchowsky, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2931; b) J.W. Bruin, H. de Konig, H.O. Huisman, *ibid.*, **1975**, 4599; c) P.A. Zoretic, B. Branchaud, N.D. Sinha, *J. Org. Chem.*, **42**, 3201 (1977); d) A. Barco, S. Benetti, G.P. Pollini, P.G. Baraldi, D. Simoni, C.B. Vicentini, *ibid.*, **44**, 1734 (1979); e) P.A. Zoretic, N.D. Sinha, B. Branchaud, *Synth. Commun.*, **7**, 299 (1977); f) P.A. Zoretic, J. Chiang, *J. Org. Chem.*, **42**, 2103 (1977); g) R.L. Smith, T. Lee, N.P. Gould, E.J. Cragoe, Jr., H.G. Oine, F.A. Kuehl, Jr., *J. Med. Chem.*, **20**, 1292 (1977); h) P.A. Zoretic, N.D. Sinha, T. Shiah, T. Maestroni, B. Branchaud, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1029 (1978).

methyl-2-pyrrolidinone (3)⁶⁾ に導き, ついで水酸基の保護, N-アルキル化, 保護基の除去, Collins 酸化⁷⁾ の各行程を施して, **11** を得た. これに対し, Bolliger ら^{5a)} は methyl pyroglutamate (**2b**) を, まず, N-アルキル化して **2c** を得, ついで五員環上の ester 基を選択的に還元後, aldehyde 体 (**11**) へと変換している. Bruin ら^{5b)} は著者の方法と同様に選択的な還元という煩雑さを避け, まず alcohol 体 (**3**) を得, 水酸基を acyl 基で保護した後に N-アルキル化を行い, **11** へと導いている. また, Zoretic ら^{5c)} は **2a** を oxazolidine 体 (**2d**) として保護した後に, N-アルキル化, ついで oxazolidine 環を formyl 基へ変換して **11** を得ている.

今回, **1a** 合成の詳細と, さらに ω -側鎖 (C_{13} - C_{20}) を修飾した新しい型の化合物として 8-aza-11-deoxy-20-methyl PGE₁ (**1b**), 8-aza-11-deoxy-19-methyl PGE₁ (**1c**), 8-aza-11-deoxy-20-ethoxy PGE₁ (**1d**) および 5-(3-

Chart 1

- i. $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, pyridine ii. $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, Et_3N , benzene iii. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$, K_2CO_3 , DME
iv. H_2 , 10% Pd/c, CH_3OH v. $\text{I}(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{CH}_3$, NaH, DMSO vi. aq. K_2CO_3 , CH_3OH
vii. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CH}_2$, $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$, CHCl_3 viii. $\text{Br}(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{CH}_3$, NaH, DMF ix. *p*-TsOH, CH_3OH
x. CrO_3 , pyridine, CH_2Cl_2

Chart 2

6) L. Faber, W. Wiegand, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2201 (1976).

7) J.C. Collins, W.W. Hess, F.J. Frank, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3363.

cyclopentyl-3 α -hydroxy-1-propenyl)-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoic acid (**1e**) の合成を行ったので、それらについて報告する。

8-Azaprostanoid 類の共通の中間体である aldehyde 体 (**11**) は, alcohol 体 (**3**)⁸⁾ から Chart 2 にしたがって合成した。

まず, **3** を無水酢酸-ピリジンでアセチル化し, 5-acetoxymethyl-2-pyrrolidinone (**4**) (87%) を得た。 **4** のアミド結合を活性化する目的で, **4** を trimethylchlorosilane-triethylamine で処理し, trimethylsilylamide 体 (**5**) (86%) とし, ついで 1,2-dimethoxyethane (DME) 中 K_2CO_3 の存在下, methyl 7-bromo-5-heptynoate⁹⁾ との反応により, methyl 5-(acetoxymethyl)-2-oxo-1-pyrrolidine-5-heptynoate (**6**) (65%) を得た。 ついでこの **6** を CH_3OH 中 10% Pd/C で接触還元して, methyl 5-(acetoxymethyl)-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate (**7**) を 92% の収率で得た。 また, **7** は **4** を直接アルキル化することにより, より簡便に得られた。 すなわち dimethyl sulfoxide (DMSO) 中 NaH の存在下, **4** と methyl 7-iodoheptanoate⁹⁾ との反応により, **7** は 52% の収率で得られた。 **7** を CH_3OH 中 20% K_2CO_3 液で acetyl 基を選択的に加水分解し, methyl 5-hydroxymethyl-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate (**10**) (92%) を得た。 **10** は **3** の保護基を ethoxyethyl 基とすることにより, さらに好収率で得られた。 すなわち **3** を $CHCl_3$ 中触媒量の trichloroacetic acid の存在下, ethyl vinyl ether で処理して, 5-[1-(ethoxy)ethoxy]methyl-2-pyrrolidinone (**8**) (94%) とし, ついで N,N-dimethylformamide (DMF) 中, **4** の場合と同様にアルキル化を行い, 得られる成績体 (**9**) を精製することなく, 触媒量の *p*-toluenesulfonic acid を含む CH_3OH 中で保護基を除去して, **8** より 70% の収率で **10** を得た。 **10** を Collins 試薬で酸化し aldehyde 体 (**11**) (69%) を得た。

8-Azaprostanoid (**1a—e**) の合成は, **11** より Chart 3 に示す経路にしたがって行った。 DME 中 **11** と dimethyl 2-oxoheptylphosphonate¹⁰⁾ の Na 塩との反応により, enone 体 (**12a**) を 71% の収率で得た。 **12a** を CH_3OH 中 $NaBH_4$ で還元し, C_{15} -alcohol 体 (α, β 体の混合物) を得, 両者をカラムクロマトにより分離し, 8-aza-11-deoxy PGE_1 methyl ester (**13a**) およびその C_{15} -epimer (**14a**) を各々 42%, 40% の収率で得た。 C_{15} 位の水酸基の立体配置は, 天然 PG 類のクロマトの挙動との比較により, より低い *Rf* 値を有する異性体 (**13a**) が天然物と同じ立体配置を有する C_{15} - α 体であると決定した。^{1,11)} **13a** を CH_3OH 中, NaOH 液で加水分解し

Chart 3

8) E.J. Corey, H.S. Sachdev, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8483 (1973).

9) D.E. Ames, R.E. Bowman, R.G. Manso, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 175.

10) E. J. Corey, N.M. Weinshenker, T.K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5675 (1969).

11) N.H. Anderson, *J. Lipid Res.*, **10**, 316 (1969).

TABLE I. Physical Properties of 8-Aza-11-deoxy PGE₁ and Its Modified Compounds

Compound No.	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd			Found		
			C	H	N	C	H	N
1a	109—110	C ₁₉ H ₃₃ NO ₄	67.22	9.80	4.13	67.37	9.88	4.15
1b	111—112	C ₂₀ H ₃₅ NO ₄	67.95	9.98	3.96	67.67	9.90	3.95
1c	83—84	C ₂₀ H ₃₅ NO ₄	67.95	9.98	3.96	68.03	9.95	3.99
1d	Oil	C ₂₁ H ₃₇ NO ₄	65.76	9.72	3.65	65.83	9.79	3.67
1e	Oil	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	67.62	9.26	4.15	67.80	9.35	4.18
15a	89—90	C ₁₉ H ₃₃ NO ₄	67.22	9.80	4.13	67.41	9.90	4.18
15b	76—77	C ₂₀ H ₃₅ NO ₄	67.95	9.98	3.96	67.81	9.85	4.04
15c	Oil	C ₂₀ H ₃₅ NO ₄	67.95	9.98	3.96	68.06	9.96	3.93
15d	Oil	C ₂₁ H ₃₇ NO ₄	65.76	9.72	3.65	65.88	9.81	3.70
15e	72—73	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	67.62	9.26	4.15	67.60	9.32	4.16

て、**1a** を 92% の収率で結晶として単離した。同様に **14a** から、対応する C₁₅-epimer (**15a**) (94%) を得た。

つぎに、**1a** および **15a** を得たのと同様に **11** と種々の phosphonate との反応により enone 体 (**12b—e**) とし、ついで還元、C₁₅-epimer の分離、加水分解を行って新しい 8-azaprostanoid (**1b—e**) および対応する C₁₅-epimer (**15b—e**) を合成した。各々の化合物の構造は、元素分析 (Table I 参照) および機器データ (実験の部参照) により確定した。

以上合成した 8-azaprostanoid は、いずれも PG 様作用を示した。例えば **1a** はマウス (ddy 系, 雄) に対し、 3×10^{-6} g/kg で消化管運動促進作用、分娩促進作用など興味ある作用を示した。なお、薬理学的研究の詳細については、後日報告の予定である。

実験の部¹²⁾

5-Acetoxyethyl-2-pyrrolidinone (4) 3 34.5 g のピリジン 175 ml 溶液に、氷冷下、無水酢酸 70 ml を滴下し、室温で一晩放置。ピリジンを減圧留去し、残渣を CHCl₃ に溶解する。飽和 NaHCO₃ 水、ついで飽和 NaCl 水で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去し、残渣を減圧蒸留して、**4** 41.0 g (87%) を得る。bp 128—130° (0.1 mmHg), mp 47—48°. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3200, 3100, 1745, 1695. MS m/e : 158 (M⁺+1). NMR (CDCl₃) δ : 7.35 (1H, br. s, NH), 3.80—4.25 (3H, m, OCH₂CH), 2.10 (3H, s, COCH₃), 1.7—2.6 (4H, m, COCH₂CH₂). Anal. Calcd C₇H₁₁NO₃: C, 53.49; H, 7.05; N, 8.91. Found: C, 53.58; H, 7.11; N, 8.94.

5-Acetoxyethyl-1-trimethylsilyl-2-pyrrolidinone (5) 4 6.28 g と triethylamine 4.86 g の無水 benzene 40 ml 溶液に、氷冷下 trimethylchlorosilane 8.68 g の無水 benzene 20 ml 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌する。析出塩をろ別し、ろ液を留去後、残渣を蒸留して **5** 7.88 g (86%) を得る。bp 92—94° (0.2 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 1740, 1680. MS m/e : 229 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 3.75—4.20 (3H, m, OCH₂CH), 2.10 (3H, s, COCH₃), 1.8—2.6 (4H, m, COCH₂CH₂), 0.30 [9H, s, si(CH₃)₃].

Methyl 5-(Acetoxyethyl)-2-oxo-1-pyrrolidine-5-heptynoate (6) アルゴン気流下、**5** 0.92 g と methyl 7-bromo-5-heptynoate 0.88 g の DME 2 ml 溶液に、無水 K₂CO₃ 0.55 g を加え、70° にて 16 時間攪拌する。不溶物をろ取し、ろ液を留去後、残渣を preparative 薄層クロマト (TLC) (SiO₂, AcOEt: benzene=4: 1) で精製して **6** 0.77 g (65%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 2230, 1735, 1690. MS m/e : 295 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 3.9—5.2 (5H, m, NCH₂, NCHCH₂O), 3.70 (3H, s, OCH₃), 2.15 (3H, s, COCH₃), 1.7—2.7 (10H, m).

Methyl 5-(Acetoxyethyl)-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate (7) a) From **6**: **6** 708 mg の CH₃OH 71 ml 溶液に、10% Pd/C 150 mg を加え、水素気流中、2 時間接触還元を行う。触媒をろ別後、ろ液を留去し、**7** 660 mg (92%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 1740, 1690. MS m/e : 299 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 3.65 (3H, s, OCH₃), 2.65—4.30 (5H, m, NCH₂, NCHCH₂O), 2.05 (3H, s, COCH₃), 1.95—2.6 (6H, m), 1.1—1.9 (8H, m).

b) From **4**: アルゴン気流下、油性 65% NaH 110 mg を無水 hexane と攪拌し、混濁液は傾斜によって hexane 層を除去する。NaH に無水 DMSO 3 ml を加え、このけん濁液に、氷冷下、**4** 471 mg と methyl 7-iodohepta-

12) 融点、沸点は未補正。IR スペクトルは Hitachi 215 型、NMR スペクトルは JEOL JNM-MH-60 II 型 (内部標準に tetramethylsilane), mass スペクトルは Hitachi RMS-4 型により測定した。

noate 894 mg の無水 DMSO 2 ml 溶液を滴下する。50° にて 20 時間攪拌後、反応液を氷水に注加し、AcOEt で抽出する。抽出液を水洗、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を留去し、残渣を preparative TLC (SiO₂, AcOEt: benzene=5: 1) で精製して、7 466 mg (52%) を得る。本品は a) 法で得た化合物と IR, MS, NMR の各スペクトルの比較によって同定した。

5-[1-(Ethoxy)ethoxy]methyl-2-pyrrolidinone (8) 3 11.5 g と ethyl vinyl ether 21.6 g の CHCl₃ 60 ml 溶液に、氷冷下、trichloroacetic acid 0.3 g を加え、室温にて 4 時間攪拌する。反応液を飽和 NaHCO₃ 水、ついで飽和 NaCl 水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を留去する。残渣を減圧蒸留して、6 17.6 g (94%) を得る。bp 137—138° (1.5 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3225, 1700, 1140, 1100, 1060. MS m/e : 188 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 7.40 (1H, m, NH), 4.70 (1H, q, $J=5$ Hz, CHCH₃), 3.25—4.05 (5H, m, NCHCH₂O, OCH₂CH₃), 1.6—2.6 (4H, m, COCH₂CH₂), 1.25 (3H, d, $J=5$ Hz, CHCH₃), 1.15 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃).

Methyl 5-Hydroxymethyl-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate (10) a) From 7: 7 897 mg の CH₃OH 6 ml 溶液に、氷冷下、20% K₂CO₃ 液 2 ml を加え、0° にて 1.5 時間攪拌する。10% HCl で酸性となし、溶媒を留去する。残渣に飽和 NaCl 水を加え、AcOEt で抽出する。飽和 NaCl 水で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去する。残渣をカラムクロマト (SiO₂, AcOEt: CH₃OH=10: 1) で精製し、10 710 mg (92%) を得る。mp 53—54° (AcOEt-petroleum ether). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3400, 1740, 1660. MS m/e : 257 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 3.65 (3H, s, OCH₃), 2.7—3.9 (5H, m, NCH₂, NCHCH₂O), 1.85—2.55 (7H, m, OH, NCOCH₂CH₂, COCH₂), 1.15—1.8 (8H, m). *Anal.* Calcd C₁₃H₂₃NO₄: C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44. Found: C, 60.79; H, 9.10; N, 5.48.

b) From 8: アルゴン気流下、油性 65% NaH 0.78 g を無水 hexane と攪拌し、混濁液は傾斜により hexane 層を除去する。NaH に無水 DMF 20 ml を加え、このけん濁液に、氷冷下、KI 3.98 g および 8 3.74 g の無水 DMF 6 ml 溶液を滴下し、室温にて 1 時間攪拌する。次に、氷冷下、methyl 7-bromoheptanoate 5.35 g の無水 DMF 4 ml 溶液を滴下し、50° で 40 時間攪拌する。DMF を減圧留去し、残渣に飽和 NaCl 水を加え、AcOEt で抽出する。抽出液を飽和 NaCl 水で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去して残渣 9.85 g を得る。この残渣を精製することなく、CH₃OH 60 ml に溶解し、氷冷下、*p*-toluenesulfonic acid 0.5 g を加え、室温にて 4 時間攪拌する。溶媒を留去した後、残渣を AcOEt に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水、ついで飽和 NaCl 水で洗浄する。無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去後、残渣をカラムクロマト (SiO₂, AcOEt: CH₃OH=10: 1) で精製して、10 3.58 g (70%) を得る。mp 54° (AcOEt-petroleum ether)。本品は a) 法で得た化合物と混融試験ならびに、IR, NMR の各スペクトルの比較によって同定した。

Methyl 5-Formyl-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate (11) アルゴン気流下、無水 pyridine 2.84 g の無水 CH₂Cl₂ 50 ml 溶液に、chromic anhydride 1.80 g を加え、室温にて 15 分間攪拌する。ついで 10 0.77 g の無水 CH₂Cl₂ 4 ml 溶液を加え、室温に 20 分間攪拌する。傾斜にて CH₂Cl₂ 層を取り、反応残渣は無水 CH₂Cl₂ で洗浄 (20 ml×2) し、先の CH₂Cl₂ 層と合し、SiO₂ 5 g に吸着せしめる。このものをカラムクロマト (SiO₂, AcOEt: CH₃OH=10: 1) で精製し、11 0.53 g (69%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 1735, 1720^{sh}, 1660. MS m/e : 256 (M⁺+1), 255 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 9.70 (1H, m, CHO), 4.70 (1H, m, NCH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 2.9—3.9 (2H, m, NCH₂), 2.0—2.5 (6H, m), 1.1—1.8 (8H, m).

Methyl 2-Oxo-5-[(E)-3-oxo-1-octenyl]-1-pyrrolidineheptanoate (12a) アルゴン気流下、油性 65% NaH 74 mg を無水 hexane と攪拌し、混濁液は傾斜により、hexane 層を除去する。NaH に無水 DME 4 ml を加え、このけん濁液に、氷冷下、dimethyl 2-oxo-heptylphosphonate 488 mg の無水 DME 2 ml 溶液を滴下し、室温にて 20 分間攪拌する。ついで、氷冷下、11 510 mg の無水 DME 2 ml 溶液を滴下し、室温にて 2.5 時間攪拌する。反応液を ether で希釈し、飽和 NaCl 水で洗浄、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を留去する。残渣を preparative TLC (SiO₂, AcOEt: benzene=4: 1) で精製して 12a 498 mg (71%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 1735, 1690^{sh}, 1680, 1630. MS m/e : 351 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 6.70 (1H, dd, $J=16, 8$ Hz, 13-CH), 6.25 (1H, d, $J=16$ Hz, 14-CH), 4.05—4.40 (1H, m, 12-CH), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.2—3.8, 2.8—3.15 (2H, m, 7-CH₂), 2.05—2.75 (8H, m), 1.1—1.95 (14H), 0.90 (3H, t, 20-CH₃).

Methyl 2-Oxo-5-[(E)-3-oxo-1-nonenyl]-1-pyrrolidineheptanoate (12b) 油性 65% NaH 111 mg, dimethyl 2-oxo-octylphosphonate 779 mg, 11 765 mg, 無水 DME 12 ml とから 12a を得たのと同様にして、12b 885 mg (81%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 1735, 1700, 1690, 1635. MS m/e : 365 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 6.60 (1H, dd, $J=16, 8$ Hz, 13-CH), 6.15 (1H, d, $J=16$ Hz, 14-CH), 4.0—4.4 (1H, m, 12-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.3—3.8, 2.0—3.1 (10H, m), 1.1—1.9 (16H), 0.90 (3H, t, CH₂CH₃).

Methyl 5-[(E)-7-Methyl-3-oxo-1-octenyl]-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate (12c) 油性 65% NaH 120 mg, dimethyl 6-methyl-2-oxo-heptylphosphonate 844 mg, 11 830 mg, 無水 DME 16 ml とから、12a を得たのと同様にして 12c 824 mg (70%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 1735, 1700, 1680, 1635. MS m/e : 365 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 6.70 (1H, dd, $J=16, 8$ Hz, 13-CH), 6.20 (1H, d, $J=16$ Hz, 14-CH), 4.05—4.45 (1H, m, 12-CH), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.35—4.0, 2.1—3.15 (10H, m), 1.1—2.05 (13H, m), 0.90 (6H, d, $J=6$ Hz, CH(CH₃)₂).

Methyl 5-[(E)-8-Ethoxy-3-oxo-1-octenyl]-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate (12d) 油性 65% NaH 105 mg, dimethyl 7-ethoxy-2-oxo-heptylphosphonate 837 mg, 11 730 mg, 無水 DME 14 ml とから、12a を得たのと同様にして、12d 711 mg (63%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 1740, 1680, 1640. MS m/e : 395 (M⁺). NMR (CDCl₃)

δ : 6.70 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 6.20 (1H, d, $J=16$ Hz, 14-CH), 4.05—4.45 (1H, m, 12-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.45 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃), 3.3—4.0, 2.0—3.2 (12H, m), 1.20 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃), 1.05—2.0 (14H, m).

Methyl 5-[(*E*)-3-Cyclopentyl-3-oxo-1-propenyl]-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate ((12e) 油性 65% NaH 66 mg, dimethyl 2-cyclopentyl-2-oxo-ethylphosphonate 436 mg, **11** 460 mg, 無水 DME 10 ml とから, **12a** を得たのと同様にして, **12e** 433 mg (69%) を得る. IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 1735, 1710^{sh}, 1690. MS m/e : 349 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 6.65 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 6.20 (1H, d, $J=16$ Hz, 14-CH), 4.0—4.35 (1H, m, 12-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.3—3.8, 2.7—3.25 (2H, m, 7-CH₂), 2.05—2.60 (7H, m), 1.1—2.0 (16H, m).

8-Aza-11-deoxy PGE₁ Methyl Ester (13a) および 15 β -Epmier (14a) アルゴン気流下 **12a** 456 mg の CH₃-OH 20 ml 溶液に, -20^oで NaBH₄ 78 mg を加え, そのまま 20 分間攪拌する. 反応液を, AcOH を含む氷水にあげ, ether で抽出する. 抽出液を飽和 NaCl 水で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 溶媒を留去する. 粗生成物を preparative TLC (SiO₂, AcOEt: benzene: CH₃OH=6: 2: 1) で精製し, **13a** 193 mg (42%) および **14a** 183 mg (40%) を得る. **13a**; IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3400, 1735, 1675. MS m/e : 353 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.20—3.85, 2.70—3.15 (2H, m, 7-CH₂), 2.0—2.55 (7H, m), 1.10—1.95 (16H), 0.90 (3H, t, 20-CH₃). **14a**; IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3400, 1735, 1675. MS m/e : 353 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.20—3.85, 2.70—3.20 (2H, m, 7-CH₂), 2.0—2.6 (7H, m), 1.10—1.95 (16H), 0.90 (3H, t, 20-CH₃).

8-Aza-11-deoxy-20-methyl PGE₁ Methyl Ester (13b) および 15 β -Epimer (14b) **12b** 840 mg, NaBH₄ 139 mg, CH₃OH 23 ml とから **13a**, **14a** を得たのと同様にして, **13b** 305 mg (36%) および **14b** 330 mg (39%) を得る. **13b**: IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3440, 1735, 1665. MS m/e : 367 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.85—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.25—3.80, 2.60—3.20 (2H, m, 7-CH₂), 2.30 (1H, br, OH), 2.0—2.55 (6H, m), 1.10—1.95 (18H), 0.90 (3H, t, CH₂-CH₃). **14b**: IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3375, 1740, 1665. MS m/e : 367 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.85—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.25—3.80, 2.60—3.15 (2H, m, 7-CH₂), 2.35 (1H, br, OH), 2.0—2.6 (6H, m), 1.10—1.95 (18H), 0.90 (3H, t, CH₂CH₃).

8-Aza-11-deoxy-19-methyl PGE₁ Methyl Ester (13c) および 15 β -Epimer (14c) **12c** 730 mg, NaBH₄ 121 mg, CH₃OH 20 ml とから, **13a**, **14a** を得たのと同様にし, 粗生成物を preparative TLC (SiO₂, AcOEt: benzene: CH₃OH=8: 1: 1) で精製し, **13c** 294 mg (40%) および **14c** 316 mg (43%) を得る. **13c**; IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3350, 1740, 1660. MS m/e : 367 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.35 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.25—3.85, 2.70—3.15 (2H, m, 7-CH₂), 2.60 (1H, br, s, OH), 2.0—2.7 (6H, m), 1.10—1.95 (15H), 0.90 (6H, d, $J=6$ Hz, CH(CH₃)₂).

14c: IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3350, 1740, 1660. MS m/e : 367 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.35 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.25—3.85, 2.70—3.20 (2H, m, 7-CH₂), 2.55 (1H, br, s, OH), 2.0—2.7 (6H, m), 1.10—1.95 (15H), 0.90 (6H, d, $J=6$ Hz, CH(CH₃)₂).

8-Aza-11-deoxy-20-ethoxy PGE₁ Methyl Ester (13d) および 15 β -Epimer (14d) **12d** 630 mg, NaBH₄ 97 mg, CH₃OH 16 ml とから, **13a**, **14a** を得たのと同様にし, 粗生成物を preparative TLC (SiO₂, AcOEt: benzene: CH₃OH=16: 4: 1) で精製して **13d** 229 mg (36%), および **14d** 227 mg (36%) を得る. **13d**: IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3400, 1740, 1660. MS m/e : 397 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.50 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH₂-CH₃) 3.30—3.85, 2.60—3.15 (4H, m, 7-CH₂, 20-CH₂), 2.70 (1H, br, s, OH), 2.0—2.6 (6H, m), 1.20 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃), 1.0—1.95 (16H). **14d**: IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3400, 1740, 1660. MS m/e : 397 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.50 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃), 3.30—3.85, 2.60—3.15 (4H, m, 7-CH₂, 20-CH₂), 2.70 (1H, br, s, OH), 2.0—2.6 (6H, m), 1.20 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃), 1.0—1.95 (16H).

Methyl 5-(3-Cyclopentyl-3 α -hydroxy-1-propenyl)-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoate (13e) および 15 β -Epimer (14e) **12e** 400 mg, NaBH₄ 70 mg, CH₃OH 12 ml とから, **13a**, **14a** を得たのと同様にし, 粗生成物を preparative TLC (SiO₂, AcOEt: CH₃OH=30: 1) で精製して **13e** 169 mg (42%) および **14e** 165 mg (41%) を得る. **13e**: IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3400, 1740, 1660. MS m/e : 351 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.75 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.8—4.2 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.15—3.80, 2.60—3.10 (2H, m, 7-CH₂), 2.1—2.5, 1.1—2.0 (24H). **14e**: IR $\nu_{\max}^{\text{Liq}}$ cm⁻¹: 3400, 1740, 1660. MS m/e : 351 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 5.75 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.80—4.20 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.15—3.80, 2.60—3.10 (2H, m, 7-CH₂), 2.1—2.5, 1.1—2.0 (24H).

8-Aza-11-deoxy PGE₁ (1a) アルゴン気流中, **13a** 159 mg の CH₃OH 4 ml 溶液に, 氷冷下, 2N NaOH 液 2 ml を加え, 室温にて一夜攪拌する. CH₃OH を留去後, 残渣に水を加え, ether で洗浄する. 氷冷下, 水層を

10% HCl で酸性となし, ether で抽出する. 抽出液を飽和 NaCl 水で洗浄し, 無水 MgSO_4 で乾燥後, 溶媒を留去して **1a** 140 mg (92%) を得る. mp 109—110° (AcOEt). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3150, 2500—3000, 1730, 1665. MS m/e : 339 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.85 (2H, br. s, COOH, OH), 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.50 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.35 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.30—3.75, 2.70—3.15 (2H, m, 7- CH_2), 2.05—2.55 (6H, m), 1.15—2.00 (16H), 0.90 (3H, t, 20- CH_3).

15-epi-8-Aza-11-deoxy PGE₁ (15a) **14a** 141 mg, 2N NaOH 液 1.8 ml, CH_3OH 4 ml とから, **1a** を得たのと同様にして **15a** 127 mg (94%) を得る. mp 89—90° (AcOEt). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3200, 2500—3000, 1730, 1665. MS m/e : 339 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.80 (2H, br.s, COOH, OH), 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.50 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.35 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.30—3.75, 2.70—3.15 (2H, m, 7- CH_2), 2.05—2.55 (6H, m), 1.15—2.00 (16H), 0.90 (3H, t, 20- CH_3).

8-Aza-11-deoxy-20-methyl PGE₁ (1b) **13b** 110 mg, 2N NaOH 液 1.5 ml, CH_3OH 3 ml とから, **1a** を得たのと同様にして **1b** 104 mg (98%) を得る. mp 111—112° (AcOEt). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3150, 2500—3000, 1725, 1660. MS m/e : 353 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.50 (2H, br. s, COOH, OH), 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.50 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.35—3.75, 2.70—3.10 (2H, m, 7- CH_2), 2.05—2.60 (6H, m), 1.10—2.00 (18H), 0.90 (3H, t, CH_2CH_3).

15-epi-8-Aza-11-deoxy-20-methyl PGE₁ (15b) **14b** 128 mg, 2N NaOH 液 2 ml, CH_3OH 4 ml とから, **1a** を得たのと同様にして **15b** 117 mg (95%) を得る. mp 76—77° (AcOEt). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3150, 2500—3000, 1725, 1660. MS m/e : 353 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.50 (2H, br. s, COOH, OH), 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.50 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.35—3.75, 2.75—3.10 (2H, m, 7- CH_2), 2.05—2.60 (6H, m), 1.15—2.00 (18H), 0.90 (3H, t, CH_2CH_3).

8-Aza-11-deoxy-19-methyl PGE₁ (1c) **13c** 257 mg, 2N NaOH 液 3.5 ml, CH_3OH 7 ml とから, **1a** を得たのと同様にして **1c** 235 mg (95%) を得る. mp 83—84° (AcOEt). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3200, 2500—3000, 1720, 1665. MS m/e : 353 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.95 (2H, br. s, COOH, OH), 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.90—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.30—3.80, 2.70—3.15 (2H, m, 7- CH_2), 2.00—2.65 (6H, m), 1.1—2.0 (15H), 0.90 (6H, d, $J=6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

15-epi-8-Aza-11-deoxy-19-methyl PGE₁ (15c) **14c** 275 mg, 2N NaOH 液 4 ml, CH_3OH 8 ml とから, **1a** を得たのと同様にして, **15c** 238 mg (90%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{LiCl}}$ cm^{-1} : 2500—3500, 1720, 1665. MS m/e : 353 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.65 (2H, br. s, COOH, OH), 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.90—4.30 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.30—3.80, 2.70—3.20 (2H, m, 7- CH_2), 2.00—2.65 (6H, m), 1.1—2.0 (15H), 0.90 (6H, d, $J=6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

8-Aza-11-deoxy-20-ethoxy PGE₁ (1d) **13d** 185 mg, 2N NaOH 液 2.5 ml, CH_3OH 5 ml とから, **1a** を得たのと同様にして, **1d** 170 mg (89%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{LiCl}}$ cm^{-1} : 2400—3600, 1720, 1650. MS m/e : 383 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.75 (2H, br. s, COOH, OH), 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.35 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.50 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 3.25—3.75, 2.75—3.15 (4H, m, 7- CH_2 , 20- CH_2), 2.00—2.65 (6H, m), 1.20 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.00—1.95 (16H).

15-epi-8-Aza-11-deoxy-20-ethoxy PGE₁ (15d) **14d** 185 mg, 2N NaOH 液 2.5 ml, CH_3OH 5 ml とから, **1a** を得たのと同様にして, **15d** 165 mg (86%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{LiCl}}$ cm^{-1} : 2400—3600, 1720, 1650. MS m/e : 383 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.80 (2H, br. s, COOH, OH), 5.80 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.95—4.35 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.50 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 3.25—3.75, 2.75—3.15 (4H, m, 7- CH_2 , 20- CH_2), 2.00—2.65 (6H, m), 1.20 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.00—1.95 (16H).

5-(3-Cyclopentyl-3 α -hydroxy-1-propenyl)-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoic Acid (1e) **13e** 135 mg, 2N NaOH 液 2 ml, CH_3OH 4 ml とから, **1a** を得たのと同様にして, **1e** 117 mg (91%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{LiCl}}$ cm^{-1} : 2500—3500, 1725, 1660. MS m/e : 337 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.25 (2H, br. s, COOH, OH), 5.75 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.75—4.25 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.20—3.70, 2.65—3.10 (2H, m, 7- CH_2), 2.1—2.6, 1.0—2.1 (23H).

5-(3-Cyclopentyl-3 β -hydroxy-1-propenyl)-2-oxo-1-pyrrolidineheptanoic Acid (15e) **14e** 135 mg, 2N NaOH 液 2 ml, CH_3OH 4 ml とから, **1a** を得たのと同様にして, **15e** 122 mg (95%) を得る. mp 72—73° (AcOEt). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 2500—3500, 1725, 1660. MS m/e : 337 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 6.20 (2H, br.s, COOH, OH), 5.75 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz, 14-CH), 5.45 (1H, dd, $J=16$, 8 Hz, 13-CH), 3.70—4.25 (2H, m, 12-CH, 15-CH), 3.20—3.70, 2.65—3.10 (2H, m, 7- CH_2), 2.1—2.6, 1.0—2.1 (23H).

謝辞 本研究を行うに当たり, 終始有益な御助言, 御指導をいただいた東京大学名誉教授, 菅沢重彦先生, 当有機化学研究所長, 斉藤清一博士ならびに, 溝口富茂博士, 大石篤郎博士の諸氏に深謝いたします。