薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (12) 1073-1091 (1981)

生理活性物質の合成研究

——プロスタサイクリン安定類縁体の合成を中心として——

柴崎 正勝

帝京大学薬学部, 〒 199-01 相模湖町寸沢嵐 1091

Synthetic Studies on Prostacyclins—Thromboxanes and Polycyclopentanoides

MASAKATSU SHIBASAKI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University, Sagamiko, Kanagawa 199-01, Japan

The present article describes our recent synthetic studies on various biologically active compounds, including synthesis and biological properties of prostacyclins, synthetic approach toward thromboxanes, and total syntheses of coriolin and hirsutic acid C. In the final part of this review, some new reactions, exploited in connection with synthetic studies on prostacyclins, are also described.

Keywords—prostacyclin; 9(O)-thiaprostacyclin; 9(O)-methanoprostacyclin; carbon analog of Δ^6 -PGI₂; sulfur analog of Δ^6 -PGI₂; thromboxane A₂; 6-oxabicyclo-[3.1.1]heptane skeleton; coriolin; hirsutic acid C; α -haloalkylstannanes; hydrostannation; β -lactam antibiotics

はじめに

有機化合物を合成する場合、目的は様々である。筆者らは、生理活性物質の合成という点に焦点を絞り、最終生成物をさらに利用するという目的をもった合成の展開をめざして、過去5年間にわたり研究を行ってきた。標的物質としては、生物活性の面からと同様、構造的にもチャレンジングなものを選び、それらを合成する過程において派生してくる種々の問題点を、新反応の開発までも含む最新の有機化学を駆使することによって解決するよう努め、幅広いメディスナルケミストリーの展開をめざしてきた。

本総説においては、I. プロスタサイクリン安定類縁体の合成研究、II. トロンボキサン A₂ 安定類縁体の合成研究、III. ポリシクロペンタノイド (コリオリン, ヒルスチン酸 C) の合成研究、IV. 有機スズ化合物を用いる新反応の展開、について筆者らの研究を中心に紹介したい。

I. プロスタサイクリン安定類縁体の合成研究

Vane らによって血管壁から発見されたプロスタサイクリン (PGI₂) (1) は, Samuelsson らによって血小板から発見されたトロンボキサン A₂ (TXA₂) (2) とはまったく相反する生理作用, すなわち, 極めて強い血小板凝集阻止作用ならびに血管平滑筋弛緩作用等を持っており, 又, 子宮収縮や黄体退化作用を欠いているため, 各種循環器疾患 (脳血栓, 心筋梗塞等) の予防および治療薬としての可能性に多大の期待が集められている。しかしながら, PGI₂ を医薬として上記疾患に使用することを考えた場合, 二つの大きな障害が予想される。一つは PGI₂ の化学的不安定性 (37°C, pH 7.6 緩衝液, 半減期 10 分) であり, もう一つは, PGI₂ の生理作用の多様性である。¹⁾ 我々はこのような障害をできる限り克服すべ

1

2

本総説は、昭和56年度日本薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである。

く、PGI₂の各種類縁体の合成を行い、それらの化学的安定性や生物活性を検討し、医薬開発のための基礎的データを得ることを目標にして研究を開始した。

I-1. 9(O)-チアプロスタサイクリンの合成 PGI₂の化学的不安定性はエノールエーテル構造に基づく。エノールエーテルの酸素原子を薬理的に等価な硫黄原子で置き換え、加水分解を受けにくいビニルスルフィド構造にすることにより、生物活性を保持したままで化学的安定性を増大させることが可能ではないかと考えた。9(O)-チアプロスタサイクリン(12)を効率よく合成するためには、Z-ビニルスルフィド構造をいかに構築するかが最大の問題点となる。我々はモデル化合物を用いて検討を加え、²⁾ 12の合成のためには、ジスルフィド(5)が最も優れた中間体になりえるという結論に達した。中間体(5)は、Chart 1に示すように、PG合成中間体(3)から5行程で合成することができた。ジスルフィド(5)は安定な化合物であり、スルフェニルブロミド(6)の前駆体としてチオール(7)よりも優れていると考えている。³⁾ ジスルフィド(5)を1当量のブロミンで処理するとS-S結合の開裂が起こり、スルフェニルブロミド(6)が生成する。これは生成と同時に分子内閉環反応を起こし、望みの環状スルフィド(8)を高収率で与えた。池上教授らの研究により、スルフェニルブロミドの分子内付加は、トランスで進行することが明らかにされており、³⁾ 我々の得た8はトレオの立体配置を持つ二つの異性体の混合物であると考えられる。閉環反応の位置選択性は、モデル実験より望みの方向に一方的に進行することが確かめられており、²⁾ 又、最終生成物の9(O)-チアプロスタサイクリンメチルエステル(10)のproton magnetic resonance (PMR)もこれを支持した。湿気不安定な環状スルフィド(8)を精製することなく、DBUによるE₂脱離反応に付し9を得た。新しく構築したビニルスルフィドの立体化学は、5,6位のシス二重結合(PGナンバリング)に対するスルフェニルブロミドのトランス付加、さらにHBrのトランス脱離反応という一連の反応の機構からZと予想される。このことは、モデル化合物における核Overhauser効果により支持された。²⁾ 又、つい最近、Nicolaouらは9(O)-チアプロスタサイクリンの5-E異性体の合成を報告し、上記一連の反応が立体特異的に進行していることを化学的に証明している。⁵⁾ ビニルスルフィド(9)をフッ素イオンで脱保護して9(O)-チアプロスタサイクリンのメチルエステル(10)、 $[\alpha]_D^{25} + 58.4^\circ$ ($c=0.011$, methanol)に導き、合成を完了した。⁴⁾

9(O)-チアプロスタサイクリンの合成は、我々のグループの他に、Nicolaouらのグループ、小野薬品の研究グループによりそれぞれ独立に合成されている。^{5,6)} 小野薬品のグループは、13を重要中間体として設定し、三重結合に対するチオールのトランス付加を巧みに利用して9(O)-

チアプロスタサイクリンの合成を完成させている。

生物活性は、メチルエステル(10)かナトリウム塩(11)を用いて検討した。後述するように、12そのものの単離および精製という操作の過程で、加水分解とは別のビニルスルフィド構造の異性化が心配されたからである。⁷⁾ ナトリウム塩(11)を用いた場合には、血小板凝集阻止能および平滑筋弛緩作用共、プロスタサイクリン(1)の1/10程度の強力な活性が保持されていることがわかった。⁸⁾ プロスタサイクリン(1)よりもはるかに安定な性質(0°C, pH 7.4 緩衝液中、4時間後でもその活性が低下しない)と考えあわせると、ネコの冠状動脈に対して収縮作用があることが見いだされているにせよ、⁸⁾ 化学的に安定なプロスタサイクリンの類縁体合成に一つの指針を示したものと考えられる。

なお、4からジスルフィド(5)への変換条件は、PGH₂の硫黄類縁体合成の重要ステップとして応用されていることを付記しておく。⁹⁾

I-2. 9(O)-メタノプロスタサイクリンの合成 9(O)-チアプロスタサイクリン(12)よりもさらに化学的安定性を増大させる目的と、12によって克服されていない生物活性の選択性の向上を期待して、プロスタサイクリン(1)の酸素原子を薬理的に等価なメチレンで置き換えた9(O)-メタノプロスタサイクリン(28)の合成を検討した。

合成上の問題点は、シス-ビシクロ[3.3.0]オクタン骨格にいかに置換基を立体および位置選択的に導入するかである。我々は、1,3-シクロオクタジエンから2行程で容易に得られる14¹⁰⁾の水酸基と二重結合をこの問題点を解決する糸口として考えた。まず、最初の試みとして、14の水酸基の立体化学を利用して、Sharpless法によりエンド・エポキサイド(15)に導いた。続いて水酸基を酸化して16とした後、酸および塩基による反応で

Chart 1

エノン (17) を得るべく種々検討した。塩基性条件において、17 が生成してくるのを見いだしたが、17 が種々の塩基にかなり不安定であり、重要中間体 (24) を大量に合成するルートを確認するにはいたらなかった。¹¹⁾ そこで、シス-ビシクロ [3.3.0] オクタン骨格の立体的性質を利用した二番目のルートを検討することにして、まず、18 をプロモヒドリン (19) へ立体特異的に変換した。新たに生成した水酸基の保護基としてシリルエーテルが望ましく (例えば THP エーテルでは ω -チェーン導入の収率が悪い)、20 とした後、接触還元によりベンジル基の脱保護を試みた。一般に、*t*-ブチルジメチルシリルエーテルは接触還元で安定であるとされているが、20 ではシリルエーテルの脱保護が起こり、目的物 (21) と共にジオール (22) がかなり生成してくることがわかった。そこで、19 を直接に接触還元で付しジオール (22) へ導くこととした。プロモヒドリンの水酸基は酸化されにくいという実験結果 (おそらく立体的因子のためと思われる) を基に、¹²⁾ 22 を選択的酸化反応に付しモノケトン (23) を高収率で得ることができた。続いて水酸基の保護、HBr の脱離反応により、重要中間体 (24) を大量に合成するルートを確認した。¹³⁾ 中間体 (24) におけるシリルエーテルの立体化学は、プロモヒドリン生成反応の機構からも予想されたが、立体化学が明白な別ルートによりその異性体を合成し、化学的に確認している。エノン (24) への 1,4 付加反応は立体特異的に進行し、 ω -チェーンの導入に成功した。1,4 付加反応の立体特異性も立体化学が明白な別ルートによる 25 の合成で確認されている。¹⁴⁾ カルボニル基の位置変換反応は、Chart 2 に示すルートで達成された。本変換反応においても、シス-ビシクロ [3.3.0] オクタン骨格の立体的性質を利用した立体および位置選択的プロモヒドリン生成反応を重要なステップとして用いた。プロモヒドリン生成反応の条件下ではシリルエーテルが脱保護されるので、¹⁵⁾ 保護基を THP エーテルに変えているが、ジオール (26) の段階で 15 位の水酸基 (PG ナンバーリング) の異性体を分離することができた。分離した異性体の立体化学は、それぞれを最終生成物に導き、生物活性の強弱から推定した。

カルボニル化合物 (27) は、9 (O)-メタノプロスタサイクリン (28) 合成のための重要な中間体であり、我々は Chart 3 に示すように対称性ジケトン (29) から立体特異的合成に成功している。¹⁴⁾

カルボニル化合物 (27) を Wittig 反応に付し、続いて THP エーテルを脱保護することにより (±)-9 (O)-

- a = NBS-aq. DMSO, H₂-Pd/C (80%)
 b = PCC, *t*-BuMe₂SiCl
 c = DBU-benzene (22→24, 80%)
 d = the Gilman reagent-ether (70%)
 e = TsNHNH₂-EtOH, BuLi-THF, Bu₄NF (57%)
 f = separation of the diastereomers, DHP-TsOH
 g = NBS-aq. DMSO, Bu₃SnH
 h = PCC-AcONa (26→27, 70% based on the desired isomer)
 i = Ph₃P=CH (CH₂)₃COONa-DMSO, AcOH-H₂O-THF (ca. 60%)

Chart 2

メタノプロスタサイクリン (28), mp 68—69°C, に到達した。Wittig 反応においては, 分離可能な 5-*E* 異性体 (PG ナンバーリング) と 5-*Z* 異性体が約 7:2 の比率で生成し, それぞれの立体化学は生物活性の強弱 (血小板凝集阻止作用等において, 5-*E* 異性体が 5-*Z* 体よりも 100 倍以上活性である) より推定した。

合成に成功した 28 は非常に安定な化合物であり, 最終ステップにおける THP 基の脱保護の条件でもほとんど分解は認められなかった。依然としてプロスタサイクリン (1) の 1/20—1/30 程度の強力な血小板凝集阻止作用と血管平滑筋弛緩作用を保持しており, 医薬品としての将来が期待されている。又, 9 (O)-メタノプロスタサ

Chart 3

イクリン (28) は、種々の生物活性の挙動が化学的に不安定な **1** と極めて類似しており、プロスタサイクリン (**1**) に代る標準物質として用いられる可能性も示唆されている。¹⁶⁾ 生理作用の多様性が **1** とほとんど同じである点と代謝速度が **1** とほぼ同じである性質が欠点のようにも思われるが、今後の努力によって改良も可能であると考えている。

なお、三共の小島、酒井のグループをはじめ世界 7 カ所のグループで、9 (O)-メタノプロスタサイクリン (28) の合成に成功している。¹⁷⁾

I-3. 4⁶-PGI₁ 炭素類縁体の合成 9 (O)-メタノプロスタサイクリン (28) の改良類縁体を模索する研究の一環として、(±)-4⁶-PGI₁ 炭素類縁体 (**34**) の合成を検討した。我々が本合成に着手する前に、小野薬品のグループは化学的に不安定な 4⁶-PGI₁ メチルエステル (**36**) の合成に成功し、**36** が強力な血小板凝集阻止作用を保持していることを報告していた。¹⁸⁾

4⁶-PGI₁ 炭素類縁体 (**34**) を合成する上で最大の問題点は、6, 7 位二重結合 (PG ナンバーリング) の導入をいかに位置特異的に行うかである。この問題点は、出発物質として **28** の合成で用いた中間体 (**25**) を設定することで解決可能と考え、最終的に Chart 4 に示すルートで **34** の合成に成功した。¹⁹⁾ 初期の段階において、我々は **35** を重要な中間体として考えていたが、**25** を **35** へ導くことができず、結局 Chart 4 のルートに変更した。本合成ルートには、二つの難点がある。一つは、β-ケトエステル (**32**) へのアルキル化反応において O-アルキル体が混じること、もう一つは、脱炭酸脱離反応 (**33**→**34**) の収率が低い (<10%) ことである。しかしながら、二重結合を 6, 7 位へ特異的に導入することができたという点で、興味深い合成と考えている。

生理活性を検討する十分な量が合成できず、予備実験として血小板凝集阻止作用のみしか調べていないが、予想に反して **34** はアスピリン程度の弱い作用を示したにすぎなかった。(±)-4⁶-PGI₁ 炭素類縁体 (**34**) の詳細な生物活性に関しては、**34** の改良合成法を確立し、十分な量のサンプルを確保してから再度検討する予定である。

I-4. 4⁶-PGI₁ 硫黄類縁体の合成 プロスタサイクリン類縁体の活性発見のためには、6 位 (PG ナンバーリング) が sp² 炭素であることが必須という考えからすると、²⁰⁾ 4⁶-PGI₁ 炭素類縁体 (**34**) の血小板凝集阻止能の弱さはある面では興味深い結果である。このような観点から、4⁶-PGI₁ 類縁体の構造と活性の関係をより明らか

Chart 4

にすることに興味を持ち、さらにはより優れた類縁体を探索するという目的から、 Δ^6 -PGI₁ 硫黄類縁体 (42) の合成を計画した。

本類縁体の合成は、I-1 で述べた 12 の合成法を応用することとして、重要中間体として 41 を設定した。6,7 位の二重結合の立体化学はシスであることが必須である。このことは一連の反応のメカニズムから予想されえることであるが、モデル実験の結果もこれを支持した。重要中間体 (41) の立体および位置特異的合成は、プライマリー PG の合成がほぼ完成されたかにみえる現在でもかなり困難な問題である。種々検討後、我々は Corey ラクトン (37) からの合成が最も効率がよさそうだという結論に至り、Chart 5 に示すルートで合成を検討した。エノン (38) は 37 から全収率 28% で合成することができた。続いて還元、保護基の脱保護という操作でテトラオール (39) とし、1,2-ジオール基を酸化的に開裂して不安定なアルデヒド (40) へ導いた。さらに DMSO 中の Wittig 反応を主とする一連の反応により、重要中間体 (41) を低収率ながら得ることができた。低収率 (39 → 41, <20%) の原因は、Wittig 反応時におけるベンゾアート基の β-脱離反応であり、保護基を換えても 41 の収率を向上させることはできなかった。硫黄類縁体 (42) は 41 から Chart 5 に示すごとく容易に合成することができた。I-1 の場合と異なる点はスルフェニルブロミドの付加反応であり、分子間付加物の生成のためと思われるが、やや低い収率となっている。

Δ^6 -PGI₁ 硫黄類縁体 (42) は、ビニルスルフィド構造の異性化が起りにくいという点で、9 (O)-チアプロスタサイクリン (12) よりも取扱しやすい化合物であり、42 を単離、精製して生物活性を検討することができた。合成ルートの効率が悪いために、生物活性を詳細に調べるための十分な量を確保することができなかったが、予備的な検討では、炭素類縁体 (34) よりもはるかに強い血小板凝集阻止作用を有していることがわかった。²¹⁾

Chart 5 に示した合成ルートよりも効率のより良いルートを求めて種々検討したが、予想以上に困難であることがわかった。しかしながら、我々は思いもよらない方法でほぼこの問題点を解決することができた。すなわち、モデル化合物 (43, 44) が酸性条件下で主にエンド-ビニルスルフィド (45, 46) に異性化することを見いだした (47 : 45 = 1 : 2, 48 : 46 = 1 : 2)。メチレンクロリド中 PPTS, AcOH-H₂O-THF (3 : 1 : 1) 中 40—60°C にて加熱、およびベンゼン中 *p*-TsOH という条件が異性化反応に適していた。当然のことながら、これらの反応は平衡反応であり、オーセンティックサンプルとして合成したエンド-ビニルスルフィドからも異性化が起こり、エキソ-ビニルスルフィドからの場合と同じ結果を与えた。このような酸性条件下、対応するエノールエー

- a = LDA-MoO₅·py·HMPA
 b = LAH
 c = 2,2-dimethoxypropane-TsOH, Ph₃P-DAD-PhCOOH
 d = Bu₄NF⁺, Collins reagent, (MeO)₂POCH₂COC₅H₁₁-NaH (37→38, 28%)
 e = NaBH₄, oxalic acid, NaIO₄
 f = Ph₃P=CH (CH₂)₄COONa-DMSO, CH₂N₂, *t*-BuMe₂SiCl, K₂CO₃-MeOH (39→41, <20%)
 g = TsCl-py, AcSNa-DMSO-DMF, NaOMe-MeOH-O₂ (70%)
 h = Br₂, DBU-toluene, Bu₄NF⁺ (35%)
 i = NaOH-aq. MeOH, pH4 buffer

Chart 5

テル化合物では、わずかな水の存在によりエノールエーテルが加水分解された生成物が主に得られる。この相違は、異性化の中間に存在する **49** と対応するオキソニウムイオンとの安定性の差（水分子による求核攻撃のうけにくさ）によって説明できると思われる。

異性化反応を実際の系に適用すべく、I-1 で述べた方法を用いて、まず **50** を収率よく合成した。ビニルスルフィド (**50**) を AcOH-H₂O-THF (3:1:1) 中 60°C にて 1 時間加熱すると、THP エーテルの脱保護と共にビニルスルフィド構造の異性化が起こり、**51** (収率 19%) と **52** (収率 29%) がそれぞれ得られた。エキソ-ビニルスルフィド (**52**) をさらに異性化の条件に付すと、一部が **51** に変換され、リサイクルが可能である。エンド異性体 (**51**) とエキソ体 (**52**) は、シリカゲル pre. TLC (酢エス-*n*-ヘキサン 1:2, 10 回展開) により分離可能で、各バンドを 1% のトリエチルアミンを含有するエーテルで抽出し、ビニルスルフィド構造の異性化を伴わないでそれぞれを単離することができた。エンド-ビニルスルフィド (**51**) は粘着なオイルであり、 $[\alpha]_D^{25} +63.4^\circ$ ($c=0.505$, chloroform) の旋光度を有する。化合物 (**51**) を加水分解さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、純粋な Δ^6 -PGL₁ 硫黄類縁体 (**42**) を得た。²²⁾ 前述したごとく、⁷⁾ 9 (O)-チアプロスタサイクリン (**12**) は **42** に比してビニルスルフィド構造の異性化を起こしやすいが、カルボキシル基からの分子内プロトンシジョンの起こりやすさも原因の一つと考えられる。

以上の合成法により生物活性を調べるための十分な量が確保されたので、現在詳細に検討中である。血小板凝集阻止能に関しては、既に正確なデータが得られており、9 (O)-チアプロスタサイクリン (12) の約 1/7 であった。Δ⁶-PGI₁ 炭素類縁体 (34) の血小板凝集阻止能と考えあわせると、Δ⁶-PGI₁ 安定類縁体は、少なくとも血小板凝集阻止能に関してはかなり弱いという結論がだせたように思われる。今後、作用の選択性等のデータに興味をもたれる。

Chart 6

I-5. プロスタサイクリンメチルエステルの反応性 1970年 Pace-Asciak らにより単離同定されたプロスタサイクリン異性体 (53)²³⁾ の構造に、特にその生合成的見地から疑問を抱き、Δ⁶-PGI₁ (54) を想定した。そこで、生体内でプロスタサイクリン (1) から 54 への異性化が起こりうるのではないかと考え、実験室レベルでの検討を試みることにした。我々の予想した通り、モデル化合物 (55) では、無水ベンゼン中無水 *p*-TsOH という条件で異性化が起こり、主にエンド-異性体 (56) へ変換することがわかった。この条件をプロスタサイクリンメチルエステル (57) に適用すると、²⁴⁾ 二重結合の異性化が起こるかわりに、57 よりもかなり極性の低い化合物が主に生成してくることが認められた。この主生成物も 57 と同様、酸にかなり不安定であるが、0.1% のトリエチルアミンを含む溶媒を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製することができ (収率 50—60%)、Chart 7 に示すごとく、11 位水酸基 (PG ナンバーリング) がオキソニウム塩にまきこんだ分子内ケタール (58) であることが判明した。²⁵⁾ 以上の事実により、6-オキソ PGF_{1α} メチルエステル (59) の前駆体として、57 および Δ⁶-PGI₁ メチルエステル (36) の他に 58 も考慮する必要があるということを提案することができた。現在のところ、58 には顕著な生物活性は見いだされていないが、生体内において、ある種の重要な働きをしている可能性は捨てきれないと考えている。又、PGG₂ や PGH₂ と同じように、アラキドン酸代謝経路において重要な位置を占めている可能性もあると夢見ている。なお、58 の合成は、世界 2 ケ所のグループからもほぼ同時に報告されている。²⁶⁾

Pau-Asciak らにより単離同定された 53 は、我々の予想した通り、Δ⁶-PGI₁ (54) ではないかと考えられているが、²⁷⁾ 断定するには至っていないように思われる。

I-6. プロスタサイクリン類縁体の医薬への展望 プロスタサイクリン (1) の生物活性を保持したままで 1 の化学的不安定性を解消するという目標は、我々の研究や世界の多数のグループからの研究成果によりほぼ解決されたかの観がある。¹⁾ 今後解決しなければならない問題点は、作用の選択性を増大させることと代謝スピードの調整であろう。作用の選択性に関しては、現在、多くのグループで種々の類縁体を用いた詳細な検討が進行中であり、明確な議論はできないが、類縁体 (60 および 61) の生物活性について言及しておきたい。世界数ヶ所

Chart 7

のグループで合成された PGI_1 (**60**) は,²⁸⁾ 血小板凝集阻止作用および血圧降下作用はかなり弱いにもかかわらず, 抗潰瘍作用はプロスタサイクリン (**1**) よりも強いという. このようなことから, 新しいタイプの抗潰瘍薬としての可能性に多大の期待がかけられている. プロスタサイクリン (**1**) の 11 位の水酸基をメチルエーテルで保護した **61** も, 血小板凝集阻止作用が **1** の 1/2000 であるのに対して, 血圧降下作用は 1/10 というように作用にかなりの選択性が見られ, 今後のドラッグデザインに貴重な情報を提供している.²⁹⁾ 以上のような結果は, 各々のリセプターに対するバインドのしやすさを適当にコントロールすることによって, 作用の選択性を増大させることが可能であることを示しており, 我々も医薬としての可能性が高い 9 (O)-メタノプロスタサイクリン (**28**) 等を基本骨格として, これらの諸問題に取組を開始したいと考えている.

II. トロンボキサン A_2 安定類縁体の合成研究

トロンボキサン A_2 (**2**) は強力な血小板凝集作用および平滑筋収縮作用を有し, 各種循環器疾患の発病と重大な関係をもっている重要生理活性物質である. しかしながら, **2** はプロスタサイクリン (**1**) 以上に不安定であり (37°C, pH 7.6, 半減期 30 秒), その真の生理的意義を解明するためには, 種々の生物活性の挙動が **2** とよく類似している安定類縁体を合成する必要がある. 以上の目的とさらには **2** のアンタゴニストないしは生合成阻害剤の開発をめざして, 合成化学的に最も興味もたれる類縁体 (**62**) の合成に着手した. 合成上最大の問題点は, 6-オキサビシクロ [3.1.1] ヘプタン骨格をいかに構築するかであり, 我々が合成を開始した 1979 年当時, その方法論は確立されていなかった. 6-オキサビシクロ [3.1.1] ヘプタンの前駆体として **63** を設定し, その塩基処理によりオキサタン環を生成させようとする方法が, 2, 3 の研究者によって試みられていたが, 主生成物として脱離体 (**64**) を得るのみで **65** を構築するには至っていなかった. この問題点は, リジッドな骨格であるビシクロ

[2.2.1] ヘプタン環を利用することによって解決できるのではないかと考え、Chart 8 に示すルートで検討を行い、首尾よく 6-オキサビシクロ [3.1.1] ヘプタン骨格 (68) の合成に成功した。³⁰⁾ ラクトン部の加水分解の過程でシリル基の転位が起こっているが、この転位はプロスタグランジンの合成研究の過程でも見いだしている。³¹⁾ 6-オキサビシクロ [3.1.1] ヘプタン骨格 (68) は予想以上に安定な化合物であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することも可能であった。Baeyer-Villiger 反応において予想とは逆の位置選択性が得られてしまったということで、トロンボキサン A₂ 類縁体 (62) の合成そのものには至っていない。しかしながら、化合物 (68) にはコラーゲンによる血小板凝集を弱いながらも促進するという興味ある活性があることを認めることができた。我々の合成研究と時を同じくして、Upjohn グループはトロンボキサン A₂ 類縁体 (62) の合成に成功し、このものに PGH₂ で誘発した血小板凝集を阻止する性質があることを見いだしている。³²⁾

トロンボキサン A₂ 安定類縁体の合成研究もプロスタサイクリンの場合と同様、世界各国で活発に行われ、相当の成果が既に得られている。³³⁾ 生物活性の挙動が 2 とよく類似している安定類縁体も合成されていると聞く。これらの類縁体が各種循環器疾患の発病を解明する手段として有効に利用されると共に、新しい医薬開発に貢献することを期待したい。

a = NaBH₄, DHP-PPTS, LDA-O₂, NaH-PhCH₂Br (ca. 50%)

b = *t*-BuOK-DMF, LAH, Na-NH₃, NaIO₄ (ca. 50%)

c = NaBH₄-EtOH (-78°C), NaH-PhCH₂Br, AcOH-H₂O-THF, *m*CPBA (ca. 40%)

d = *t*-BuOK-*t*-BuOH, *t*-BuMe₂SiCl, H₂-Pd/C, Collins reagent (ca. 65%)

e = *m*CPBA-Na₂CO₃-CH₂Cl₂ (66, 83%, 67, 9%)

f = NaOH-MeOH, CH₂N₂ [46%, recovery of S.M. (13%)]

Chart 8

III. ポリシクロペンタノイドの合成研究

プロスタサイクリン炭素類縁体の合成研究の発展としてポリシクロペンタノイドの合成研究に着手した。ポリシクロペンタノイドは、現在多くの天然物合成研究者の標的物質となっているが、二つの大きな理由が考えられる。一つは、ポリシクロペンタノイド骨格の合成の方法論が未だ確立されていないということ、³⁴⁾ もう一つは、ポリシクロペンタノイド (特にコリオリン) が興味ある生物活性を有しているということ、等である。

III-1. (±)-コリオリンの全合成 コリオリン (75) は、梅沢らにより担子菌ニクウスバタケの培養液から単離されたシス, アンティ, シス-トリシクロ [6.3.0.0^{2,6}] ウンデカン骨格を有するポリシクロペンタノイドで

ある。³⁵⁾ このもの自身も興味ある制癌性作用をもつが、特にその構造類似体であるジケトコリオリン B (76) (ATP ase の阻害物質と考えられている) は、Ehrlich 腹水癌、L-1210、吉田肉腫などの増殖を阻害し、種々の免疫賦活活性をもつ。ヒツジ赤血球に対する脾の抗体産生細胞数は、一次応答で約 2 倍、二次応答では約 16 倍の促進作用を示している。³⁶⁾ このような興味ある生物活性を示すコリオリンファミリーの有機化学的研究の一環としてコリオリン (75) の合成研究に着手した。

コリオリン (75) を合成するためには、B 環と C 環にそれぞれ存在する水酸基をいかに導入するかが最大の問題となる。我々は、全合成のルートとして BC 環を構築してから A 環をつなげるという方法を採用し、そのためには、化合物 (24) が重要な中間体になりえるはずであるという結論に到達した。化合物 (24) は、プロスタサイクリン類縁体の合成研究の過程で 1,3-シクロオクタジエンから既にその大量合成法を確立していたので、その点でも大変好都合であった。¹⁸⁾ まず、Chart 9 に示す一連の反応により 24 を収率よく 71 に導き、続いてアセトニル基に変換可能なアリル基を立体および位置特異的に導入し、もう一つの重要な中間体であるエノン (72) を合成することができた。アリル基導入の立体化学は、シス-ビシクロ [3.3.0] オクタン骨格へのアルキル化反応ということより、その立体的因子から容易に推定でき、事実、異性体の存在は全行程を通じて確認されなかった。

Chart 9

次の大きな問題として B 環への水酸基の立体特異的導入があげられる。これは、共役ケトンから非共役ケトンへの異性化反応をキーステップとした一連の反応により解決可能であると考え、72 および 73 を用いて検討した。非共役ケトンへの異性化反応は、73 の場合に効率よく進行することがわかり、結局 Chart 10 に示すルートを採用することとし、B 環への水酸基の立体特異的導入を達成した。エポキシ基の立体化学は、トランス-ビシクロ [3.3.0] オクタン骨格がエネルギー的に生成しにくいということから容易に推定することができ、³⁷⁾ 又、74

Chart 10

が天然物(コリオリンB)から誘導されたオーセンティックサンプルと一致することで同定することができた。化合物(74)からコリオリン(75)へは、竜田ら,³⁸⁾ Danishefsky ら³⁹⁾ によって、既に変換が達成されているので、コリオリンファミリーのメディシナルケミストリー研究の第一歩としての(±)-コリオリンの全合成が完成したことになる。⁴⁰⁾

コリオリンの全合成は、1980年になって、竜田ら,³⁸⁾ Danishefsky ら³⁹⁾ および我々のグループによってそれぞれ独立に発表された。竜田らは77を重要中間体として設定し、又、Danishefsky らは我々の合成中間体に近い78からそれぞれ見事な全合成を達成している。詳しくは原報を参照されたい。

III-2. ヒルスチン酸 C の立体特異的合成 ポリシクロペンタノイドの中で、コリオリンと同様、合成化学者の興味をひきつけている天然物にヒルスチン酸 C (80) がある。合成上いくつかの興味ある問題点があるが、現在残されている問題点として A 環の 4 級炭素の立体化学の制御があげられる。初期の全合成研究において、松本らのグループ⁴¹⁾ や Lansbury ら⁴²⁾ は A 環の 4 級炭素の立体化学を制御するまでには至らなかった。長い行程を経る合成ルートにより立体特異的合成が達成されたのは、1979 年になってからのことである。⁴³⁾ 我々のグループでもポリシクロペンタノイドの合成研究の一環として、ヒルスチン酸 C (80) の合成研究に着手し、まず 1,3-シクロオクタジエンを出発物質とする(±)-ヒルスチン酸 C (80) の立体選択的合成に成功した。⁴⁴⁾ この合成ルートの改良研究として、A 環の 4 級炭素の立体化学を制御すべく Chart 11 に示すルートを考案し、(±)-ヒルスチン酸 C (80) の簡単な立体特異的合成に成功した。ヒルスチン酸 C (80) の 4 級炭素は、立体障害の少ないエキソ側にカルボキシル基をもちエンド側にメチル基を有している。これらの官能基を立体特異的に導入するには、松本らが全合成の中で既に用いているメトキシシクロプロパン環の酸による開裂⁴¹⁾ が最も効率がよさそうだという結論に至り、まずメトキシシクロプロパン環の立体特異的構築に焦点を絞った。三員環を立体特異的に生成させる手段としては、分子内水酸基の関与を利用した Simmons-Smith 反応が古くから知られており、一般に環状アリールアルコールや環状ホモアリールアルコールでは、水酸基とシスの関係に特異的にシクロプロパン環が生成する。⁴⁵⁾ 1,3-シクロオクタジエンから容易に合成できることがわかった 77 は、水酸基と二重結合の位置が 1,4 位と遠いが、シス-ビスシクロ[3.3.0]オクタン骨格の立体的性質により、シクロプロパン環の立体化学は制御可能であると考えた。我々の予想通り、77 の Simmons-Smith 反応は水酸基の関与によりエンド側からほぼ

一方的に (>98%) 進行し, 78 を立体特異的に合成することができた. メトキシシクロプロパン (78) から 79 への立体および位置特異的変換は, 75 の合成に際して用いた方法を踏襲して達成した. エノン (79) はヒルスチン酸 C (80) へ既に立体特異的に変換されているので,⁴¹⁾ 1,3-シクロオクタジエンから (±)-ヒルスチン酸 C (80) の立体特異的合成が完成したことになる.⁴⁶⁾ なお, 79 は松本, 白浜らによって恵与されたオーセンティックサンプルと完全に一致している.

A 環の 4 級炭素の立体特異的構築は, まだまだ多くの興味ある問題を含んでいるように思われる. 今後, 他の方法論を検討すると共に, ポリシクロペンタノイドの光学活性体での合成も検討していきたいと考えている.

Chart 11

IV. 有機スズ化合物を用いる新反応の展開

I-4 で議論した 42 の合成研究の過程で, プロスタグランジンの 6, 7 位へ二重結合を効率よく導入することは, 大変困難であるという結論を得た. この問題点を新しい有機化学的手段を開発することによって解決することができないかと考え, 有機スズ化合物を用いる反応の開発に着手した. 二重結合等の多くの官能基をもつ Corey ラクトン (81) からビニルスタナン化合物 (82) が容易に合成することができれば, 82 はアセチレン化合物の良き前駆体であり,⁴⁷⁾ 又, ビニルアニオンへも簡単に変換可能なので, プロスタグランジンの 6, 7 位ヘシスの二重結合およびトランスの二重結合をそれぞれ効率よく導入するルートが開けるのではないかと考えた.

IV-1. α-ハロアルキルスタナンを用いる有機合成 Corey ラクトン (81) をラクトールとしてからビニルスタナン (82) へ変換することを考慮して, アルデヒドから α-ハロアルキルスタナン (84) への変換の可能性について検討を加えた. α-ハロアルキルスタナン (84) は, その塩基処理によりビニルスタナン (85) を生成する

TABLE I. Synthesis of α -Haloalkylstannanes from Aldehydes
$$\text{RCHO} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{X} \end{array} \text{SnBu}_3$$

Entry	R	Conditions	X	Yield, %
1	Ph(CH ₂) ₂ -	a)	Cl	52
2	Ph(CH ₂) ₂ -	b)	Br	80
3	Ph(CH ₂) ₂ -	c)	I	48
4	Ph(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-	b)	Br	80
5	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH-	b)	Br	75
6	Ph(CH ₂) ₂ CH=CH(CH ₂) ₃ -	b)	Br	70
7	Ph(CH ₂) ₂ CH-CH(CH ₂) ₃ -	b)	Br	67 ^{d, e)}
8	-CH ₂ -	b)	Br	65 ^{d)}
9	-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₃ -	b)	Br	65 ^{d)}

a) TsCl-py, r.t., b) Ph₃P-CBr₄-CH₂Cl₂, -25°C -r.t., c) Ph₃P-DAD-CH₃I-PhH, r.t., d) Yields were calculated based on the recovery of the starting aldehydes (ca. 5%), e) Since a portion of the products was the bromohydrin, probably formed by the epoxide opening caused by HBr, the crude reaction mixture was treated with DBU in toluene at r.t.

可能性が強いと考えたからである。アルデヒドを Still の方法⁴⁸⁾に従って α -ヒドロキシアルキルスタナン (83) とし、これを種々のハロゲン化の条件に付すと、比較的高収率で目的とする α -ハロアルキルスタナン (84) が得られることがわかった。代表例を Table I に示す。 α -ヒドロキシアルキルスタナン (83) が酸に不安定であるのに比して、84 は非常に安定な化合物であり、合成中間体として大変優れていることがわかった。⁴⁹⁾

一般的な合成法の開発に成功した α -ハロアルキルスタナン (84) (最も高収率で得られる α -プロモアルキルスタナンを以後の検討に用いることとした) をトルエン中 DBU 存在下 100—120°C で加熱すると、望みのビニルスタナン (85) を高収率で得ることができ、目的とする一連の反応が容易に進行することを確認することができた。 α 位に置換基のないアルデヒドから生成するビニルスタナン (85) の立体化学は *E* (>85%) であり、置換基を有するアルデヒドからは、 α -プロモアルキルスタナンの立体化学に対応して、 *E* および *Z* のビニルスタナンをそれぞれ得ることができた。すなわち、化学的に安定な α -プロモアルキルスタナンのジアステレオマーを

Chart 12

分離さえすれば、立体的に純粋な *E* および *Z*-ビニルスタナンを合成できるわけである。ビニルスタナンには合成化学上広範な応用が知られており、我々の開発した方法と組合わせることにより、 RCH_2CHO の場合を例にすると Chart 12 に示す一連の反応の展開が可能となった。⁵⁰⁾

プロスタグランジンへの応用を考慮して、新変換反応 ($\text{RCH}_2\text{CHO} \rightarrow \text{RC}\equiv\text{CH}$) の scope and limitations を行った。結果を Table II にまとめる。結果が示すように、我々の開発した新変換反応は多官能性化合物にも有用であり、現在、プロスタサイクリン類縁体合成やプレフェルディン合成への応用を検討中である。

TABLE II. Conversion of α -Bromoalkylstannanes to Acetylenic Compounds

$$\text{RCH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{SnBu}_3 \xrightarrow{\text{a)}} \text{RCH}=\text{CHSnBu}_3 \xrightarrow{\text{b)}} \text{RC}\equiv\text{CH}$$

Entry	R	Yield, %
1	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$	55
2	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$	55
3		54
4		64

a) DBU in toluene at 100–120°C.

b) lead tetraacetate in acetonitrile at room temperature.⁴⁷⁾

次に、 α -ハロカルパニオンの効率のよい生成を狙って、種々の α -ハロアルキルスタナン (84) の THF 中 -78°C におけるブチルリチウムとの反応を検討した。このような条件下では、アルデヒド 2 分子がカップリングしたオレフィンに相当する化合物が瞬時に生成してくるの見いだされた。結果を Table III にまとめる。⁴⁹⁾ 大変興味のあることに、 α -ヨードアルキルスタナンのトランスメタル化は対応する α -クロロ-, α -ブロモアルキルスタナンのトランスメタル化よりも速度が遅く、炭素-炭素結合生成反応のためには 0°C にまで反応温度を上げる必要があった。この反応性の差が異なる α -ハロアルキルスタナン間におけるクロスカップリング反応を可能にした。すなわち、 α -ヨードアルキルスタナン (86) 1 当量と α -クロロアルキルスタナン (87) 1 当量の THF 溶液を -78°C にて 2 当量のブチルリチウムと処理すると、クロスカップリング体 (88) (*E*:*Z*=76:24) が主生成物として得られてくることがわかった (43%)。少量のホモカップリング体 (89) (5%) も生成するが興味ある反応である。⁵¹⁾ 本カップリング反応のメカニズムの議論に関してはここでは省略するので、詳しくは原報を参照されたい。⁴⁹⁾

α -ハロカルパニオンの生成を狙った反応から思いもかけない新しい炭素-炭素結合生成反応を見いだすことができ、メディシナルケミストリーの研究にも有機化学上最も基本的な反応を開発するチャンスがあるということ

TABLE III. Conversion of α -Haloalkylstannanes to Olefins

Entry	R	X	Yield, % ^{a)}	E : Z ^{b)}	
1	Ph(CH ₂) ₂	Cl	65	77	23
2	Ph(CH ₂) ₂	Br	65	79	21
3	Ph(CH ₂) ₂	I	60	50	50
4	Ph(CH ₂) ₃	Br	60	79	21
5	PhCH ₂ O(CH ₂) ₄	Br	32	91	9
6	CH ₃ (CH ₂) ₈	Br	60	87	13
7	PhCH(CH ₃)CH ₂	Br	73 ^{c)}		
8	Ph(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	Br	0 ^{d)}		

a) Isolated yield is shown.

b) Ratio of E : Z was determined by glpc analysis.

c) The product consisted of a mixture of the *threo* and *erythro* isomers, and therefore, ratio of E : Z was not determined.

d) 2-Methyl-4-phenyl-1-butene was the major product (83%).

を認識することができた。

IV-2. 有機スズ化合物を用いる β -ラクタム系抗生物質の合成研究 β -ラクタマーゼ阻害剤として注目を集めているクラブラン酸類縁体の合成研究の過程で、我々は化合物 (94) のヒドロスタニル化反応を検討する機会を得、二置換アセチレンのヒドロスタニル化反応の位置選択性に関し大変興味ある知見を見いだすことができた。生成するアルケニルスタナンを巧みに利用することによって、カルバベネムおよびカルバセフェム骨格を合成する重要中間体の新しい合成法の開発に成功した。⁵²⁾ Chart 13 に示すルートで合成した 94 をヒドロスタニル化反応に付すと、立体障害の大きい位置にスズが付加した 95 が主に生成してくることがわかった (95 : 96 = 2 : 1)。窒素が立体障害の大きいシリル基で保護された 91 の場合でも、位置選択性は同じような傾向を示した (97 : 98 = 3 : 2)。一般にスズ原子に対してヘテロ原子が coordination することはよく知られており、反応時や生成したアルケニルスタナンのスズ原子への窒素原子の coordination が反応の位置選択性に対して重要な働きをしているものと思われる。又、炭素-スズ結合は 2.2 Å と長く主生成物の 95 や 97 にそれ程大きな立体的な反発が予想されないということも反応の位置選択性に影響を与えているものと思われる。末端にスズが存在するアルケニルスタナンは酸にかなり不安定であるが、化合物 (95, 96, 97 および 98) は非常に安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等で容易に分離精製することが可能である。アルケニルスタナンの立体化学は現在のところ明らかではないが、95 を Chart 13 に示す一連の反応を用いてカルバベネム骨格への重要な中間体である 99 に高収率で導くことができた。本変換反応には、ヨウ化メチルのかわりに他のアルキル化剤を使用すれば (90 → 91)、種々のカルバベネム誘導体が合成できる利点がある。ヒドロスタニル化反応の位置選択性に水酸基の関与を期待して 92 の反応を同様に検討した。化合物 (92) の場合には、予想通り 100 が主生成物として得られ (100 : 101 = 5.5 : 1.0)、100 は 102 と 103 に高収率で変換されることがわかり、カルバセフェム骨格の重要な中間体を合成するルートを開発することができた。又、93 からはカルバベネム骨格合成のもう一つの重要な中間体 (104) にも変換が可能であることが確認されている。アルケニルスタナン (100) から 102 への転位反応は、 $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}' \longrightarrow \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COCH}_2\text{R}'$ の一般的な変換反応にも使用されうる可能性を秘めている。

以上のごとく、有機スズ化合物を用いる反応の展開により、化合物 (90) が β -ラクタム系抗生物質の合成に非常に広範な応用性をもっていることが示された。今後、光学活性体で 90 を効率よく合成するルートを開発すると共に、我々が開発した合成ルートを駆使して有用な β -ラクタム系化合物を見いだすべく努力していきたい。

a = propargylmagnesium bromide-THF-ether, $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ (84%)
 b = LDA- CH_3I -THF-HMPA (82%)
 c = LDA- CH_3CHO (71%, 17% recovery of **90**)
 d = LDA-methyl chloroformate (56%, 23% recovery of **90**)
 e = Bu_3SnH -AIBN (90–100°C, 85–90%)
 f = $m\text{CPBA}$ (88%)
 g = $\text{HCOOH-CH}_2\text{Cl}_2$, LiOH-aq. THF (ca. 70%)
 h = $\text{Ac}_2\text{O-py}$, $m\text{CPBA}$, $\text{HCOOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (**102**, 38%, **103**, 28%)

Chart 13

おわりに

生理活性物質の合成研究という旗標のもと、どちらかと言えば浅く広く研究を展開してきた観がある。今後は、これらの研究成果を基礎に、一つ一つの分野をより深く掘り下げてゆき、一つでも有用な生理活性物質、又、

そこから派生してくるであろう一つでも有用な反応(試薬)を世に出すべく微力を尽くしたいと思っている。

本研究を展開するにあたり、終始御指導、御鞭撻頂いた帝京大学薬学部、池上四郎教授に厚く感謝の意を表します。又、おりにふれ御激励を賜りました恩師、山田俊一先生に厚く御礼申し上げます。本研究は、鳥沢保広修士、西田篤史修士(帝京大・薬)、伊関克彦学士(三菱油化薬品)、山崎まゆみ学士、横森博子学士(帝京大・薬)、上田順市修士(放医研)との共同研究によって生まれたものであり厚く感謝いたします。又、各種類縁体の生物活性を測定していただいた三菱油化薬品、帝人の薬理グループの方々に厚く御礼申し上げます。本研究の一部は放医研で行ったものであり、薬学研究部長、玉置文一先生はじめ研究部の方々に感謝いたします。

引用文献および注

- 1) 詳細な議論に関しては次の総説を参照されたい。池上四郎, 柴崎正勝, 有合化, **38**, 1037 (1980).
- 2) M. Shibasaki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4037.
- 3) a) S. Ikegami, J. Ohishi, Y. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3923; b) *Idem*, *Heterocycles*, **6**, 387 (1977); c) *trans*-Configuration in intramolecular sulfonyl chloride Addition has been established-S. Ikegami, J. Ohishi, unpublished observation.
- 4) M. Shibasaki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 559.
- 5) a) K.C. Nicolaou, W.E. Barnette, G.P. Gasic, R.L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7736 (1977); b) K.C. Nicolaou, W.E. Barnette, R.L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3472 (1981).
- 6) K. Shimoji, Y. Arai, H. Hayashi, *Chemistry Lett.*, **1978**, 1375.
- 7) 化合物(10)を加水分解後, pH 4 の緩衝液でクエンチしたところ, ビニルスルフィド構造の異性化が認められた。
- 8) a) D. Horii, T. Kanayama, M. Mori, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Europ. J. Pharmacol.*, **51**, 313 (1979); b) A.M. Lefer, G.J. Trachte, J.B. Smith, W.E. Barnette, K.C. Nicolaou, *Life Sciences*, **25**, 259 (1979).
- 9) A.E. Greene, A. Padilla, P. Crabbé, *J. Org. Chem.*, **43**, 4377 (1978).
- 10) J.K. Crandall, L.-H. Chang, *J. Org. Chem.*, **32**, 532 (1967).
- 11) M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Chemistry Lett.*, **1979**, 1299.
- 12) M. Yamazaki, M. Shibasaki, S. Ikegami, unpublished observation.
- 13) a) M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Synthetic Commun.*, **10**, 545 (1980); b) K. Iseki, M. Yamazaki, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Tetrahedron*, in press.
- 14) M. Shibasaki, J. Ueda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 433.
- 15) R.J. Batten, A.J. Dixon, R.J.K. Taylor, *Synthesis*, **1980**, 234.
- 16) B.J.R. Whittle, S. Moncada, F. Whiting, J.R. Vane, *Prostaglandins*, **19**, 605 (1980).
- 17) a) K. Kojima, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3743; b) K.C. Nicolaou, W.J. Sipio, R.L. Magolda, S. Seitz, W.E. Barnette, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 1067; c) D.R. Morton, Jr., F.C. Brokaw, *J. Org. Chem.*, **44**, 2880 (1979); d) A. Sugie, H. Shimomura, J. Katsube, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2607; e) Y. Konishi, M. Kawamura, Y. Arai, M. Hayashi, *Chemistry Lett.*, **1979**, 1437; f) A. Barco, S. Benetti, G.P. Pollini, P.G. Baraldio, C. Gandolfi, *J. Org. Chem.*, **45**, 4776 (1980); g) P.A. Aristoff, *J. Org. Chem.*, **46**, 1954 (1981).
- 18) K. Shimoji, Y. Konishi, Y. Arai, M. Hayashi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2547 (1978).
- 19) M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 169.
- 20) K.C. Nicolaou, W.E. Barnette, R.L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 766 (1979).
- 21) M. Shibasaki, Y. Torisawa, S. Ikegami, *Chemistry Lett.*, **1980**, 1247.
- 22) H. Yokomori, Y. Torisawa, M. Shibasaki, S. Ikegami, in preparation.
- 23) a) C. Pace-Asciak, L.S. Wolfe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 1234; b) *Idem*, *Biochemistry*, **10**, 3657 (1971); c) C. Pace-Asciak, M. Nashat, N.K. Merion, *Biochim. Biophys. Acta*, **424**, 323 (1976).
- 24) プロスタサイクリンそのものの使用は, その不安定性のため非常に困難である。従って, メチルエステル体を本目的に使用した。
- 25) J. Ueda, T. Yanagisawa, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2511.

- 26) a) K. Shimoji, Y. Konishi, Y. Arai, M. Hayashi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2547 (1978);
b) K.C. Nicolaou, W.E. Barnette, R.L. Magolda, *Prostaglandins and Medicines*, **1**, 96 (1978).
- 27) a) C.J. Sih, F.-C. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 643 (1978); b) J.C. Sih, D.R. Graber, *J. Org. Chem.*, **43**, 3798 (1978).
- 28) a) E.J. Corey, G.E. Keck, I. Székely, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2006 (1977); b) R.A. Johnson, F.H. Lincoln, J.L. Thompson, E.G. Nidy, S.A. Mizzsak, U. Axen, *ibid.*, **99**, 4182 (1977); c) R.A. Johnson, F.H. Lincoln, E.G. Nidy, W.P. Schneider, J.L. Thompson, U. Axen, *ibid.*, **100**, 7690 (1978); d) M.A.W. Finch, S.M. Roberts, R.F. Newton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 589.
- 29) N.H. Anderson, N. Subramanian, Biswanath De, D.A. McCrae, S.S. Tynan, Ch.V. Rao, *Prostaglandins and Medicines*, **6**, 345 (1981).
- 30) M. Shibasaki, A. Nishida, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 3061.
- 31) Y. Torisawa, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1865.
- 32) K.M. Maxey, G.L. Bundy, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 445.
- 33) 例えば, a) S. Kosuge, N. Hamanaka, M. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 1345; b) S. Ohuchida, N. Hamanaka, M. Hayashi, *ibid.*, **1981**, 1349.
- 34) 例えば, B.M. Trost, D.P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5699 (1980).
- 35) a) T. Takeuchi, H. Iinuma, J. Iwanaga, S. Takahashi, T. Takita, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **22**, 1215 (1969); b) S. Takahashi, H. Naganawa, H. Iinuma, T. Takita, K. Maeda, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1955; c) H. Nakamura, T. Takita, H. Umezawa, M. Kunishima, Y. Nakayama, Y. Iitaka, *J. Antibiotics*, **27**, 301 (1974).
- 36) 千原呉郎, “癌と免疫増強,” 講談社サイエンティフィク, 1980, p.143.
- 37) S. Chang, D. McNally, S. Shary-Tehrany, S.M.J. Hickey, R.H. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3109 (1970).
- 38) K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Kinoshita, *J. Antibiotics*, **33**, 100 (1980).
- 39) a) S. Danishefsky, R. Zamboni, M. Kahn, S.J. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2097 (1980); b) S. Danishefsky, R. Zamboni, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 3439; c) S. Danishefsky, R. Zamboni, M. Kahn, S.J. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3460 (1981).
- 40) a) M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 3587; b) K. Iseki, M. Yamazaki, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Tetrahedron*, in press.
- 41) a) F. Sakan, H. Hashimoto, A. Ichihara, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3703; b) H. Hashimoto, K. Tsuzuki, F. Sakan, H. Shirahama, T. Matsumoto, *ibid.*, **1974**, 3745.
- 42) P.T. Lansbury, N.Y. Wang, J.E. Rhodes, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2053.
- 43) B.M. Trost, C.D. Shuey, F. DiNinno, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1284 (1979).
- 44) M. Yamazaki, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Chemistry Lett.*, **1981**, 1245.
- 45) H.E. Simmons, T.L. Cairns, S.A. Vladuchick, *Organic Reactions*, **20**, 1 (1973).
- 46) M. Yamazaki, M. Shibasaki, S. Ikegami, in preparation.
- 47) E.J. Corey, R.H. Wollenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 558 (1974).
- 48) W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1481 (1978).
- 49) Y. Torisawa, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 2397.
- 50) Y. Torisawa, M. Shibasaki, S. Ikegami, in preparation.
- 51) 本クロスカップリング反応は, その後の詳細な検討により, 再現性に乏しいことが明らかとなった.
- 52) A. Nishida, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 4819.