ロイコトリエンの構造と合成

橋 本 俊一*・戸 田 正 明**

Structure Elucidation and Synthesis of Leukotrienes.

Shun-ichi HASHIMOTO* and Masaaki TODA**

The recent discovery of the new family of compounds, named leukotrienes because of their origin from leukocytes and a structural characteristic, the conjugated triene, has significantly increased our knowledge of arachidonic acid metabolism.

This review will focus on the chemistry leading to the complete stereochemical elucidation of the leukotrienes, as well as more recent synthetic advances.

1. はじめに

生体膜の構成成分であるアラキドン酸の代謝物に関する研究は、1930年に Kuruzrok と Lieb が精液中に子宮筋を収縮する物質を発見したことに端を発する。1935年 von Euler は本物質をプロスタグランジン (PG) と命名したが、その構造研究は長い間手がつけられなかった。1960年代にはいってようやく Bergström らにより、Primary PG (PGE, PGF) の単離、構造決定が行われ、これを機に、生理、薬理学的研究、および合成研究が精力的に行われるようになった。その後、1975年に Samuelsson らにより血小板からトロンボキサン A_2 (TXA₂) が、1976年には Vane らにより血管壁からプロスタサイクリン (PGI₂) が相次いで発見され、今日、これらプロスタノイド (PG, TXA₂, PGI₂) は生体の恒常性維持に極めて重要な役割を演ずるオータコイド (局所ホルモン) として、関連研究がなお活発に進められていることは周知のとおりである¹⁾。

プロスタノイドは、アラキドン酸から脂肪酸シクロオキシゲナーゼによる酸素添加反応で生成する PG エンドペルオキシド (PGG₂, PGH₂)²⁾ を経て生合成されることが知られている。

一方、1974年 Hamberg と Samuelsson³⁾ は、ヒト血小板からアラキドン酸代謝物として 12-HPETE を単離し、

この代謝がシクロオキシゲナーゼの阻害剤であるアスピリンやインドメタシンで促進されることから、リボキシゲナーゼによる新たなアラキドン酸代謝経路の存在を示唆した。当初、この代謝経路の生化学的意義は定かではなかったが、その後 Borgeat と Samuelsson⁴⁾ により、ウサギ多形核白血球でアラキドン酸が 5-HETE と 5(S), 12(R)-ジヒドロキシ-6,8,10,14-エイコサテトラエン酸 (のちに LTB₄ と命名⁵⁾) とに代謝されることが見い出され、これらと、気管支喘息やアレルギー性鼻炎などのアナフィラキシー反応の原因物質として全く独立に構造研究が進められていた Slow Reacting Substance (SRS) との生合成的なつながりが示唆されるにおよび、本代謝経路は一躍脚光を浴びることとなった⁶⁾。

SRS は、1938年 Feldberg と Kellaway⁷⁾ がモルモット肺をコブラの蛇毒で灌流すると、ヒスタミンとともにモルモット回腸を徐々に収縮させる物質が灌流液中に放出されることを発見し、この物質に対し命名したものである。1940年 Kellaway と Trethewie⁸⁾ は、感作モルモット肺の抗原刺激によっても、同様の性質をもつ物質が遊離されることを認め、このものがアナフィラキシー反応に関与していることを示唆した。その後、Brocklehurst⁹⁾ は非免疫学的刺激により得られる SRS と免疫的刺激により得られる SRS とが異なる可能性を考慮して、後者を Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-

* 名古屋大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science,
Nagoya University ()

**小野薬品工業 (株) 中央研究所 ()

**Central Research Institute, Ono Pharmaceutical
Co., Ltd. ()

Fig. 1 HPETE: hydroperoxy-eicosatetraenoic acid,
HETE: hydroxy-eicosatetraenoic acid, LT: leukotriene.

A)と呼ぶことを提唱した。しかし、その構造研究は、試料が超微量しか得られなかったこと、また極めて不安定であったことと合せて分離・精製が困難であったことなどから、約40年間も遅々として進まなかった。

その後、1970年代後半になり、カルシウムイオノフォア A 23187 による非免疫的刺激で遊離する SRS が、質量ともに研究に適することが判明し、さらに、逆相液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) の出現と相まって、急速に構造解明への条件が揃いだした。

1977年 Parker ら¹⁰⁾は、SRS がアラキドン酸を前駆物質としてシクロオキシゲナーゼによらぬ代謝経路で合成されるという重要な知見を得た。翌1978年、Morris ら¹¹⁾は高度に精製した SRS-A が 280 nm に吸収極大を示す不飽和脂肪酸であることを明らかにした。また、このころには PG 研究の権威である Samuelsson もこの研究に参画するところとなり、激しい構造解明レースが展開されることとなった。

Samuelsson ら¹²⁾は当時までに蓄積されていた実験結果を巧みに使い、マウスがん化肥満細胞に ³H-アラキドン酸、³⁵S-システイン、次いでカルシウムイオノフォア A 23187 を作用させて遊離する SRS を放射活性、生物活性、

および UV 吸収を指標に精製し、先に Morris らが単離した SRS-A と同じ UV 吸収値を示す代謝物を単離し、ロイコトリエン C-1 (LTC-1) と命名した。なお、ロイコトリエンと命名されたのは、このものが白血球 (ロイコサイト) から単離され、共役トリエンを構造の特徴とするからである⁵⁾。そして、この LTC-1 (のちに LTC₄ と命名⁵⁾) に対して、酸化、還元反応、およびリボキシゲナーゼ反応を行い推定構造式を提出するに至った¹²⁾。しかし、最終的な構造決定には、PG 合成の第一人者 Corey との共同研究が必要となった。

彼らは、前述した LTB₄ が LTC₄ と同様白血球で産生され、その生合成がインドメタシンで阻害されずカルシウムイオノフォア A 23187 により促進される、という事実をもとに、両者の生合成を関連づける中間体としてエポキシド構造をもつ LTA₄ を想定した¹³⁾。そして、これに基づき Corey らは精力的な合成研究を開始した。構造決定は、合成品と天然品を UV, RP-HPLC, および生物活性試験などにて厳密に比較するという方法で進められた。

その結果、驚くほど短期間に、LTC₄ の構造をはじめ、その後相次いで単離された LTD₄, LTE₄ の構造が決定さ

れ, SRS と SRS-A はこれら 3 成分から構成されたペプチドを含むアラキドン酸代謝物であることが解明された。さらに, リポキシゲナーゼによる一連のアラキドン酸代謝物の化学合成によりそれらの構造が完全に決定され, この代謝経路の全容も明らかにされることとなった。

このように, SRS-A をはじめとするアラキドン酸のリポキシゲナーゼによる代謝物の構造決定に, さらに, 生理および薬理試験に充分な量のサンプル供給にと, 化学合成が果たした役割には計り知れないものがある。本総説では, SRS-A (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) および LTB_4 の構造決定および化学合成を中心に述べてみたい。

2 SRS-A (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) の構造と合成

2.1. 初期における化学合成およびその構造決定への寄与 Corey らが Samuelsson らと SRS-A の構造解明のための共同研究を本格的に開始した 1979 年, Samuelsson ら¹²⁾ により提出されていた LTC_4 の推定構造には, 1) C-6 位の絶対配置, 2) C-6 位にチオエーテル結合したペプチドの組成, 3) C-7 位および C-9 位の二重結合の立体配置, の 3 点が不明であった。Corey らは, 同じく Samuelsson らにより提出されていた LTB_4 の推定構造⁴⁾ を参考に, これらに至る不安定な生成中間体 LTA_4 の構造を共役トリエンとエポキシドを有する 5 (*S*), 6-オキシド-7,9,11 *Z*, 14 *Z*-エイコサテトラエン

酸と推定し, さらに, LTC_4 の化学合成においても LTA_4 を合成中間体とする経路が合理的と考え, 直ちにこの合成に着手した。

彼らは C-7 位, C-9 位の二重結合の立体配置を *E*, *E* とし, また, シス-およびトランス-エポキシドを一挙に得るべく, *S*-イリドによる 5,6-エポキシド形成を鍵ステップとする合成経路を採った (図 3)¹⁴⁾。 *E*, *E*-ジェナール 1 と炭素数 9 個のホスホラン 2 との Wittig 反応で得られる *E*, *E*, *Z* の共役トリエン体 3 をスルホニウム塩 4 に導き, 次いで LDA で *S*-イリドとし, 直ちに methyl 4-formylbutyrate と縮合させ, 5 と 6 の等量混合物を 3 より 35 % の収率で得た。

Samuelsson らはこの混合物をメタノール処理し, LTB_4 に至る生成中間体 LTA_4 をメタノールで捕捉しジアザメタン処理したものとはほぼ同じ組成の混合物を与えることを明らかにした。さらに, これらにトリエチルアミン存在下, アミノ基をトリフルオロアセチル基で保護したシステイン, システイニルグリシンおよびグルタチオンのメチルエステルを作用させ (後述) 加水分解した結果, グルタチオン付加体の 4 つのジアステレオマーのうちの 1 つが RP-HPLC および生物活性試験にて LTC_4 に一致することが判明した¹⁵⁾。このように, 本合成は SRS-A の構造解明に向けての第一歩として極めて意義深いものといえよう。

Fig. 2 Initially proposed structure for leukotrienes A_4 , B_4 , and C_4 .

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

一方, Merck Frosst Lab. の Rokach ら¹⁶⁾は, LTC₄ の推定構造式のうち, C-7 位, C-9 位の二重結合をおの *E,Z* と考え, それに対応する LTA₄ を合成しようとした。しかし, *E,Z*-ジエナール 7 とホスホラン 2 を縮合させて得られるエステル 8a およびその還元生成物 8b が室温で容易に [1,7]-水素転位を起し, おのおの共役テトラエン体 9a および 9b に異性化することから, LTC₄ が *E,Z,Z*-共役トリエン構造をもつことに疑問を抱き, *E,E,Z* の共役系ではないかと考えるようになった。そこで, *E,E*-ジエナール 10 より Corey らの方法に準じて合成した 5 と 6 を HPLC で分離し, おのおのをグルタチオン付加体導いた。その結果, 5,6-トランス-エポキシド体 5 から得られる 2 つのジアステレオマーのうち的一方が天然 LTC₄ と同じ生物活性を示すことを明らかにした。

Corey らは, 前述した Samuelsson らの結果およびその後の研究から, 彼らが推定した LTA₄ の構造のうち 5, 6-トランス-エポキシドを有するものが合理的であることがわかると, 直ちに光学活性 LTA₄ メチルエステルおよび LTC₄ の合成を開始した。基本戦略としては, LTA₄ を C₁-C₇, C₈-C₁₁, および C₁₂-C₂₀ の 3 つのセグメントに分け, それらを立体特異的に再構築する手法が採られた (図 5)¹⁷⁾。

D-Ribose (3,4 位の不斉を利用) より得られる 11 に Ph₃P=CHCOOEt (1 当量) を作用させ, 次のアセチル化し 12 とした後, 不要な C-4 位のベンズイルオキシ基を還元脱離し, 接触還元を経て 13 とした。13 のアセチル基を選択的にはずし, 次のトシル化した後, 炭酸カリウム-メタノールで処理すると立体特異的に光学活性 5,6-トランス-エポキシド 15 が得られ, このものを

Fig. 6

Collins 酸化してエポキシアルデヒド **16** に導いた。 **16** を 1-リチオ-4-エトキシブタジエンを用いる Wollenberg 反応¹⁸⁾ に付すと, *E, E*-ジエナール **17** が得られ, 次いで炭素 9 個のホスホランと縮合させることにより, 初めて LTA₄ メチルエステルを光学活性体の形で合成することに成功した。

続く LTC₄ への変換に先立ち, Corey ら^{17), 19)} はモデル化合物 **18** とチオール化合物との反応を検討し, メタノール中トリエチルアミン存在下では S_N2 反応生成物 **19** が, また過塩素酸リチウム存在下では S_N1' 反応生成物 **20** が得られることを見出した。

そして, 前者の条件下 LTA₄ メチルエステルに *N*-トリフルオロアセチルグルタチオンジメチルエステルを作らせ, 次いで保護基を除去することにより LTC₄ への変換が達成された。ここに得られた LTC₄ は Samuelsson らが得た天然 LTC₄ と UV, RP-HPLC, および生物活性試験にて完全に一致し, SRS-A の構成成分の 1 つ LTC₄ の構造決定に終止符を打つことになった²⁰⁾。

さらに, その後発見された LTD₄,²¹⁾ LTE₄²²⁾ も, 同様にして LTA₄ メチルエステルに保護したシステニルグリシンおよびシステインをおのおの反応させることにより合成され, 天然品との比較検討の結果, 最終的に構造が確定した。また, LTA₄ も後にヒト多形核白血球からメチルエステルとして単離され, Corey らの合成品と完

全に一致することが明らかにされた²³⁾。

このようにして, SRS-A を構成するロイコトリエンの構造が決定されたわけであるが, 比較しうる天然品が超微量ということもあり, 本当に他の構造異性体の可能性を排除できるのかという疑問が残った。

Corey ら¹⁷⁾ は, Rokach ら¹⁶⁾ により疑問視されていた 7 *E*, 9 *Z*, 11 *Z* の共役トリエン部に関する問題を実際に 9 *Z*-LTC₄ を合成することで解決しようとした (図 7)。 *E*-エナール **21** と炭素数 11 個のホスホラン **22** の Wittig 反応を行うと, 9 *Z*-LTA₄ および LTA₄ の各メチルエステルの混合物が得られ, この段階では分離できないが, グルタチオン付加体に導くことにより RP-HPLC で 9 *Z*-LTC₄ と LTC₄ が区別できることを示した。また, Smith Kline and French Lab. の Gleason ら²⁴⁾ も, (±)-**21** と **22** との Wittig 反応を行うと, 9 *Z*-体と 9 *E*-体が 1:2 の比で生成すると報告した。これらの結果は, LTA₄, LTC₄ の C-9 位二重結合が確かに *E* 配置であることを支持するものであった。

その後 Lilly 社の Baker ら²⁵⁾ は, この Wittig 反応生成物を HPLC と 270 MHz NMR スペクトルを駆使して詳細に調べ, 3 種類の二重結合異性体を分離し同定した (図 8)。その結果, 9 *Z*-LTA₄ メチルエステルが Rokach らの予想通り室温で容易に共役テトラエン体 **23** に異性化すること, さらに, 対応する 9 *Z*-LTC₄ は低温下でさ

えも **24** に異性化することを明らかにし、先に Corey らが得た 9 Z-LTC₄ はその UV 吸収値から 9 Z, 11 E-LTC₄ であろうと結論している。

さらに、Corey ら²⁶⁾ は C-6 位の絶対配置について確証を得るため、6-*epi*-LTA₄ メチルエステルの合成を行った (図 9)。D-Mannose (3,4 位の不斉を利用) から多段階を経て得られる **26** より炭素鎖を伸ばし、次いで水酸基の保護基変換を巧みに行い **28** とした。**28** のオルトエステルを加水分解し、生成する 1,2-グリコールを四酢酸鉛で開裂して 5,6-シス-エポキシアルデヒド **29** を得た。**29** から前述した方法で立体特異的に 6-*epi*-LTA₄ メチルエステルを合成し、さらに、6-*epi*-LTC₄ および 6-*epi*-LTD₄ へと変換した。その結果、これらは LTC₄, LTD₄ と RP-HPLC で容易に区別でき、また生物活性も弱いことが明らかとなった。

また、残る C-7 位二重結合の配置に関しても、Ciba-Geigy 社の Ernest ら²⁷⁾ により 7 Z-LTD₄ が合成され (後述)、LTD₄ と RP-HPLC で区別されたので、ここに先の構造決定は何ら疑いの余地のないものとなった。

2.2. 構造決定後の SRS-A およびその異性体の合成 SRS-A の構造が決定されると、その生理および薬理作用の解明に向けて、SRS-A およびその異性体の合成が多数報告された。それらのほとんどは、Corey らが採った光学活性 C₁-C₇ セグメント構築後の炭素鎖伸長を基本的手順として鍵中間体 LTA₄ およびその異性体の各メチルエステルを合成している。したがって、如何に効率よく光学活性 5,6-エポキシアルデヒドの立体特異的

合成を行うかに重点が置かれることとなった。

なお、(±)-LTA₄ メチルエステルを経る SRS-A の合成も報告されているが²⁸⁾、ここでは割愛させて頂く。

2.2.1. 天然物からの誘導法 Hoffmann-La Roche 社の Cohen ら²⁹⁾ は、D-Araboascorbic acid (4,5 位の不斉を利用) から誘導される **30** を原料に LTA₄ メチルエステルの合成中間体 **15** を合成している。**30** に炭素数 3 個のホスホランを縮合させ、続くベンゾイル化、接触還元、オゾン酸化を経て **32** とする。次いで **32** をトリフルオロ酢酸-水で処理し結晶性のラクトン体 **33** に導くことにより C-5 位と C-6 位の水酸基を区別し、**33** をメシル化後炭酸カリウム処理で **15** を得た。また、L-(+)-酒石酸ジエチルを用い、同様な手法で 6-*epi*-LTA₄ メチルエステル合成の中間体 **37** を合成している。本法は比較的工数数が短く、大量合成できる利点をもっている。

Merck Frosst Lab. の Rokach らも精力的に合成ルートを開発を行っている³⁰⁻³²⁾。

L-Arabinose より得られる L-Glyceraldehyde のアセトニド **38** に Wittig 反応で炭素鎖を導入、生ずるシス二重結合をトランス体に変性化後、*m*-クロロ過安息香酸でエポキシ化し不斉を誘起すると、**39** と **40** が 2:1 の比で得られた。両者をカラムクロマトで分離し、天然配置のエポキシド体 **39** のアセトニド基をはずし、次いで 1,2-グリコール開裂を行い光学活性 5,6-トランス-エポキシアルデヒド **16** を得ている。**16** から *E,E*-ジエナル **17** への変換には、1 当量の Ph₃P=CHCHO との Wittig 反応を 2 度くり返す方法 (収率 29%) と、2 当量の Ph₃P

Fig. 10

Fig. 13

Fig. 14

ウム処理で 5-*epi*, 6-*epi*-LTA₄ メチルエステル合成の中間体 44 に導かれている。一方、43 の C-5 位を安息香酸ナトリウムによる求核置換反応で反転した後、同様な手法を用いると 6-*epi*-LTA₄ メチルエステル合成の中間体 37 が得られる。さらに、45 をヒドロキシラクトン体 46 に導き、46 の C-6 位をトシル化後塩基処理することにより 5-*epi*-LTA₄ メチルエステル合成の中間体 47 が得

られている。

同グループはまた、2-Deoxy-D-ribose に 2 当量の $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ を作用させて得られる C-glycoside 49 (1 当量の $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ を作用させ 48 とし、塩基処理しても得られる) を用いて、LTA₄, 5-*epi*, 6-*epi*-LTA₄ および 5-*epi*-LTA₄ の各メチルエステルの合成法も開発している (図 13)³²⁾。この C-glycoside 法は C-6

Fig. 15

Fig. 16

位水酸基を分子内保護することにより残る 2 個の水酸基の区別を容易にしておき、一方を選択的トシル化後、LDA によるエステル α 位のプロトン引き抜き、続く β -脱離を経るエポキシド形成を鍵反応としている。

Ciba-Geigy 社の Ernest ら³⁷⁾ は 16 からの炭素 4 個の伸長に改良を加え、LTD₄ および 7Z-LTD₄ を合成している。16 と $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}=\text{CHCHO}$ とを Wittig 縮合すると 7E, 9E-体 17 と 7Z, 9E-体 58 の混合物 (1:4) が収率 91% で得られ、58 を I₂ で処理すると収率 92

% で 17 に異性化できる。なお、58 から Corey らの方法で合成された 7Z-LTD₄ の生物活性は LTD₄ の約 1/10 であった。

また、16 から 17 への炭素鎖伸長は、小野グループ³³⁾ も改良法を開発しており、16 に 1 当量の $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ を作用させ、次いで *cis*-2-ethoxyvinylolithium を用いる Wollenberg 反応に付すことにより 17 を 63% の収率で得ている。

その他、Fisons 社の Bantick ら³⁴⁾ は 2-Deoxy-D-

ribose を原料として Corey ら¹⁷⁾ の合成経路を短縮している。

2.2.2. 不斉合成による方法 1980年香月とSharpless³⁵⁾により $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ -dialkyl tartrate を触媒とする *tert*-BuOOH によるアリルアルコールの高選択的不斉エポキシ化反応が開発されると, Sharpless ら³⁶⁾ は直ちに **59** および **60 a** に, また Corey ら³⁷⁾ は **60 b** に本反応を適用し, LTA_4 メチルエステル合成の重要中間体 **15** の不斉合成に成功している (図 15)。本法で得られる **15** の光学純度は 95 % 以上であり, とくに入手容易な **60 a** を用いる Sharpless らの方法は極めて優れた方法といえる。

2.2.3. 生合成経路に沿った合成法 Corey らは potato tuber lipoxygenase を用いてアラキドン酸の酸素添加反応を行い³⁸⁾, 得られる 5-HPETE をエステル化後, 生合成経路をまねた 1,7-脱離反応で LTA_4 メチルエステルをはじめ合成した^{39, 40)}。C-5 位の OOH 基をトリフラートとして活性化後, C-5 位と C-10 位のプロトン引き抜きに選択性をもたらしべく立体障害の大きな塩基として 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine (PMP) を用いて脱離反応を行うと, LTA_4 , 9 *Z*- LTA_4 および 5-Dehydro-5-HETE の各メチルエステルの混合物が得られる。9 *Z*- LTA_4 メチルエステルは容易に共役テトラエン体 **62** に異性化するため, 混合物のまま前述した方法で保護したグルタチオンと反応させることにより, RP-HPLC 精製後 LTC_4 を得ている。本反応における C-5 位, C-10 位に関する位置および C-9 位に関する立体選択性は決して高いとはいえないが, 5,6-エポキシドに関してはトランス体のみが生成する。また, soybean

lipoxygenase を用いるアラキドン酸の酸素添加反応で得られる 15-HPETE メチルエステル⁴¹⁾に本反応を適用し, 14, 15- LTC_4 も合成されている^{40, 42)}。

その後 Sih ら⁴³⁾も dicyclohexylmethylamine (DCMA) を用いて種々の条件下対応するメシラート体の 1,7-脱離反応を検討しているが, 満足 of いく選択性を得るには至っていない。

3. LTB_4 の構造と合成

3.1. LTB_4 の構造決定 LTB_4 は Samuelsson ら⁴⁾ によりはじめてヒト多形核白血球から単離されたロイコトリエンである。当初はその生理的意義が定かではなかったため, また SRS-A の構造解明に多大の関心が向けられていたため, その構造に関してはトランス 2 個とシス 1 個とから成る共役トリエンを有する 5 (*S*), 12 (*R*)-ジヒドロキシ-6, 8, 10, 14 *Z*-エイコサテトラエン酸と推定されていたものの⁴⁾, シス二重結合の位置を決定するには至っていなかった。その後 LTB_4 が強力な白血球遊走作用 (0.1-1.1 ng/ml) をもち, 種々の炎症に関与することが明らかになると, SRS-A の構造決定を終えた Corey ら^{44, 45)} は可能な 3 種類の二重結合異性体全てを合成し, その構造決定に終止符を打った。

Corey らは 3 種の二重結合異性体に至るカチオン生成の遷移状態を分析し, 最も有利と考えられる 6 *Z*, 8 *E*, 10 *E* の共役トリエン構造をもつ **69** をまず合成した⁴⁴⁾。本合成では C-6 位二重結合をシスとすべく C_1 - C_6 セグメント **65** と C_7 - C_{20} セグメント **68** を Wittig 反応で縮合する合成経路が採られている (図 17)。

Fig. 17

2-Deoxy-D-ribose (3 位の不斉を利用) より得られる **42** をベンゾイル化後, 酸加水分解し, 続く 1,2-グリコール開裂を経て合成された。一方, セグメント **68** は D-Manose (3 位の不斉を利用) より多段階を経て合成されている。**26**²⁶⁾ より炭素鎖を伸長し, トシル化後, 水酸基の保護基変換を経て DBN 処理することによりエポキシド体 **66** を得た。カーボネートの加水分解, 1,2-グリコールの開裂, 続く Wittig 反応により **67** とした後, 臭化水素, 次いでトリフェニルホスフィンを作用させホスホニウム塩 **68** に導いた。そして **65** と **68** の Wittig 反応を行い, 次いで脱保護し **69** と **70** を得ている。**69** は天然 LTB₄ と UV, RP-HPLC, および生物活性試験 (白血球遊走作用および肺実質収縮) にて完全に一致することが判明し, このことから LTB₄ は 6 *Z*, 8 *E*, 10 *E* の共役ト

リエン構造を有することが決定された。さらに, 残る 2 種の異性体を合成することにより, その確証が行われた。

6 *E*, 10 *Z*-LTB₄ は LTA₄ 合成の中間体 **16** を C₁-C₇ セグメントとし, C₈-C₂₀ セグメント **75** との Wittig 縮合後, isopropylcyclohexylamine の MgBr 塩 (MICA)⁴⁶⁾ によりアリルエポキシドをアリルアルコールへ立体特異的に異性化させることにより合成された (図 18)⁴⁵⁾。

一方, 6 *E*, 8 *Z*-LTB₄ の合成はラセミ体ではあるが, アラキドン酸より選択的エポキシ化⁴⁷⁾, ヨードラクトン化⁴⁸⁾を経て得られる **78** の光増感酸素化反応を鍵反応として行われた (図 19)⁴⁵⁾。

そして, 厳密な比較実験の結果, これらはいずれも LTB₄ と一致しないことが明らかにされた。

3.2. 構造決定後の LTB₄ およびその異性体の合成

Fig. 18

Fig. 19

Fig. 20

Fig. 21

Corey らによる最初の LTB_4 合成は多段階を要し、また Wittig 縮合の立体選択性も充分とはいえなかった。その後、彼らは分子内水酸基を巧みに利用したアリルエポキシドからアリルアルコールへの立体特異的異性化反応を鍵反応とする改良合成法を開発している (図 20)⁴⁹⁾。C₁-C₆ セグメント 65 と 72 より導かれた C₇-C₂₀ セグメント 81 との Wittig 反応で得られる 82 を含水メタノール中、炭酸カリウムで処理するとエステル基の加水分解と同時に異性化反応が進行し、立体特異的に LTB_4 が得られている。

Merck Frosst Lab. の Rokach ら⁵⁰⁾は C₁-C₆ セグメント 89 および C₇-C₂₀ セグメント 88 のいずれをも 2-Deoxy-D-ribose より構築し、Corey らと同じく両者を

Wittig 反応で縮合させることにより LTB_4 および 6 *E*- LTB_4 の合成に成功している (図 21)。特にセグメント 88 の合成は、彼らが開発した C-glycoside 法³²⁾の利点が充分に発揮されており、立体特異的のエポキシド形成、続くアリルアルコールへの立体特異的異性化反応を鍵ステップにして見事に達成されている。

さらに、同グループ⁵¹⁾は L-Arabinose (3 位の不斉を利用) を C₇-C₂₀ セグメント 88 に導き、上記の手法で LTB_4 を合成している (図 22)。また、D-Arabinose より同様にして 12-*epi*- LTB_4 の合成も行っている。なお、92 から 93 への炭素 4 個の伸長には、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ 、次いで $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ との Wittig 反応 (収率 > 75%) が用いられているが、この方法は $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$

Fig. 22

Fig. 23

Fig. 24

(2 当量)³⁰⁾ $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}=\text{CHCHO}$ ²⁷⁾ および $(\text{EtO})_2 \cdot \text{POCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$ ⁵²⁾ を用いた場合よりも収率, 精製の点で優れている。

LTA₄ を酸加水分解すると, 2 種の 5, 6-ジオール体 (C-6 位エピマー) と 12 (S)-6 E -LTB₄ および 6 E -LTB₄

の混合物を与える⁴⁴⁾。Corey ら⁵³⁾ は (S)-(-)-Malic acid より炭素鎖を伸長して得られる β -オキシホスホンウム塩 95 と 94 を Wittig 反応で縮合させることにより, 立体特異的に 12 (S)-6 E -LTB₄ を合成している (図 23)。なお, この β -オキシイリドを用いる Wittig 縮合ではト

ランス二重結合のみが生成する⁵⁴⁾。同様にして、(*R*)-(+)-Malic acid からは 6 *E*-LTB₄ が得られている。

また、Corey ら⁵⁵⁾ は 97 と Katsuki-Sharpless 不斉エポキシ化反応を利用して 71 から導かれたホスホニウム塩

99 との Wittig 縮合を行い、得られるシスおよびトランス混合物を分離後、保護基を除去し 12 (*S*)-6 *E*, 8 *Z*-LTB₄ (5 *S*, 12 *S*-di-HETE⁵⁶⁾) を合成している(図 24)。

Fig. 25

4. ロイコトリエンの生合成

リポキシゲナーゼはアラキドン酸などの高度不飽和脂肪酸のシス、シス-1,4-ペンタジエンを認識して、特定の位置に酸素分子を導入し、そのヒドロペルオキシドを作る酵素である。現在アラキドン酸には主として3つのリポキシゲナーゼ代謝経路があることが知られている(図25)。

アラキドン酸に5-リポキシゲナーゼが働くと、位置および立体特異的に5位に酸素分子が導入され、5-HPETEが生成する。続いてペルオキシ結合が切れ、5,6-エポキシドの形成に伴い二重結合の移動が起こりLTA₄が合成される²³⁾。LTA₄のエポキシドの開環、続く二重結合の移動を経て、12位に水からの水酸基が入るとLTB₄となる⁵⁷⁾。一方、LTA₄にグルタチオン-S-転移酵素が作用すると、6位にグルタチオンがチオエーテル結合したLTC₄が生成する⁵⁸⁾。LTC₄からグルタミン酸、グリシンが順次はずれてLTD₄、LTE₄に変換される。なお、最近LTE₄にグルタミン酸が取り込まれたLTF₄の存在も確認されている⁵⁹⁾。

15-リポキシゲナーゼがアラキドン酸に作用すると15-HPETEを経て14,15-LTA₄が生成し、上記と同様の反応様式で対応するロイコトリエンに変換される⁶⁰⁾。一方、12-リポキシゲナーゼが作用すると12-HPETEが生成するが、それに由来する11,12-LT類は未だ見つかっていない^{56), 61)}。また、5位と12位にいずれも分子状酸素に由来する水酸基をもつ5S, 12S-di-HETE⁵⁶⁾は、5-および12-リポキシゲナーゼの両者がアラキドン酸に作用して合成されたものと考えられる。5S, 15S-di-HETE⁶²⁾の生合成も同様に考えられている。

なお、これらのリポキシゲナーゼの作用で生成するHPETEはいずれもS配置をとっている。

5. ロイコトリエンの生物活性

リポキシゲナーゼによるアラキドン酸代謝物はS-ペプチド・エイコサテトラエン酸(LTC₄, LTD₄, LTE₄)とヒドロキシ・エイコサテトラエン酸(HETE, di-HETE, LTB₄)とに大別できる。そして、前者はHumoral活性に、後者は白血球の制御に関与している⁶³⁾。

SRS-A活性を示すLTC₄とLTD₄を比較すると、皮膚血管収縮作用に関してはLTC₄がより強い活性を示し、回腸平滑筋収縮、肺実質収縮および血管透過性亢進作用に関してはLTD₄がより強い活性を示す。気管支平滑筋に対しては同程度の収縮力を示す。これらの作用はいずれもヒスタミンより強力である(10²-10³倍)。LTC₄、

LTD₄は肺組織においてTXA₂の合成を誘発することから⁶⁴⁾、肺では両者の活性が重なっている可能性が高い。LTE₄もLTC₄、LTD₄と同じような作用を示すが、概してその作用は弱い。

LTB₄とHETEは白血球遊走作用、白血球運動増加作用を有するが、それらのうちLTB₄が最強であり(HETEの10²-10³倍)、その活性はFMLP(N-formylMet-Leu-Phe)、C_{5a}(補体第5成分ペプチド)に匹敵するといわれている。このことはLTB₄と炎症との関連を強く示唆するものである。その他血管透過性亢進作用、肺実質収縮作用等に弱い活性を示すことも知られている。

以上ロイコトリエンの生物活性についてごく簡単に記したが、詳しくは専門の総説等⁶⁵⁾を参照して頂きたい。

6. おわりに

数年前までは、天然から超微量しか得られなかったロイコトリエンも、今では化学合成により充分な量が供給されるようになり、その生体内での挙動・役割などが明らかにされつつある。また、放射免疫定量(RIA)法によって定量も可能になってきている⁶⁶⁾。これにより、気管支喘息などのアレルギー疾患や種々の炎症などの病態発現過程が分子レベルで一層解明されるであろう。

本稿では割愛させて頂いたが、ロイコトリエンの水素化類縁体⁶⁷⁾ならびにS⁶⁸⁾、CH₂⁶⁹⁾置換類縁体も合成され、構造活性相関が論じられている。一方、ロイコトリエンの生合成阻害剤や拮抗剤に関する研究も目下世界中で精力的に進められており⁷⁰⁾、アレルギー疾患や炎症に対する新しい医薬品が開発されるのも間近いことであろう。

分類が適切でなかったり、説明が不十分な箇所もあるかと思われる。他の優れた総説等⁷¹⁻⁷³⁾をご参照頂くとともに、ご教示、ご批判頂ければ幸いである。

終りに1982年度のノーベル医学・生理学賞が、PGをはじめとする一連のアラキドン酸代謝物研究の先駆者、Bergström, SamuelssonならびにVaneの3博士に授与されたことを付記しておく。

(昭和57年12月15日受理)

文 献

- 1) 鹿取 信, 山本尚三, 佐藤和雄, 「プロスタグランジン」, 講談社(1978); 黒住精二, 融 健, 有合化, **37**, 133 (1979); 寺島孜郎, 酒井 浄, 山本尚三, 「プロスタグランジンと関連生理活性物質」, 講談社(1981); 池上四郎, 柴崎正勝, 有合化, **38**, 1037 (1980); 室田誠逸(編), 「プロスタグランジンの生化学—基礎と実験」, 東京化学同人(1982); N. A. Nelson, R. C. Kelly, R. A. Johnson,

- Chem. Eng. News*, **60** (33), 30 (1982)
- 2) M. Hamberg, J. Svensson, T. Wakabayashi, B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **71**, 345 (1974)
- 3) M. Hamberg, B. Samuelsson, *ibid.*, **71**, 3400 (1974)
- 4) P. Borgeat, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.*, **254**, 2643 (1979); *idem*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76**, 2148 (1979)
- 5) B. Samuelsson, P. Borgeat, S. Hammarström, R. C. Murphy, *Prostaglandins*, **17**, 785 (1979); B. Samuelsson, S. Hammarström, *ibid.*, **19**, 645 (1980)
- 6) B. Samuelsson, *Pure Appl. Chem.*, **53**, 1203 (1981); P. Borgeat, P. Sirois, *J. Med. Chem.*, **24**, 121 (1981)
- 7) W. Feldberg, C. H. Kellaway, *J. Physiol.*, **94**, 187 (1938)
- 8) C. H. Kellaway, C. H. Trethewie, *Q. J. Exp. Physiol.*, **30**, 121 (1940)
- 9) W. E. Brockelhurst, *J. Physiol.*, **120**, 16 P (1953); *Idem*, *Prog. Allergy*, **6**, 539 (1962)
- 10) B. A. Jakschik, S. Falkenhein, C. W. Parker, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **74**, 4577 (1977)
- 11) H. R. Morris, G. W. Taylor, P. J. Piper, P. Sirois, J. R. Tippins, *FEBS Lett.*, **87**, 203 (1978)
- 12) R. C. Murphy, S. Hammarström, B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76**, 4275 (1979)
- 13) P. Borgeat, B. Samuelsson, *ibid.*, **76**, 3213 (1979)
- 14) E. J. Corey, Y. Arai, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6748 (1979)
- 15) S. Hammarström, R. C. Murphy, B. Samuelsson, D. A. Clark, C. Mioskowski, E. J. Corey, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **91**, 1266 (1979)
- 16) J. Rokach, Y. Girard, Y. Guindon, J. G. Atkinson, M. Larue, R. N. Young, P. Masson, G. Holme, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1485 (1980)
- 17) E. J. Corey, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskowski, B. Samuelsson, S. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1436, 3663 (1980)
- 18) R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 717
- 19) E. J. Corey, D. A. Clark, *ibid.*, **21**, 3547 (1980)
- 20) S. Hammarström, B. Samuelsson, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, E. J. Corey, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **92**, 946 (1980)
- 21) E. J. Corey, D. A. Clark, A. Marfat, G. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3143 (1980); R. A. Lewis, K. F. Austen, J. M. Drazen, D. A. Clark, A. Marfat, E. J. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 3710 (1980)
- 22) R. A. Lewis, J. M. Drazen, K. F. Austen, D. A. Clark, E. J. Corey, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **96**, 271 (1980)
- 23) O. Rådmark, C. Malmsten, B. Samuelsson, G. Goto, A. Marfat, E. J. Corey, *J. Biol. Chem.*, **255**, 11828 (1980)
- 24) J. G. Gleason, D. B. Bryan, C. M. Kinzig, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1129 (1980)
- 25) S. R. Baker, W. B. Jamieson, S. W. McKay, S. E. Morgan, D. M. Rackham, W. J. Ross, P. R. Shrubbsall, *ibid.*, **21**, 4123 (1980); S. R. Baker, W. B. Jamieson, D. J. Osborne, W. J. Ross, *ibid.*, **22**, 2505 (1981)
- 26) E. J. Corey, G. Goto, *ibid.*, **21**, 3463 (1980)
- 27) I. Ernest, A. J. Main, R. Menassé, *ibid.*, **23**, 167 (1982)
- 28) M. Rosenberger, C. Neukom, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5425 (1980); J. C. Buck, F. Ellis, P. C. North, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4161 (1982)
- 29) N. Cohen, B. L. Banner, R. L. Lopresti, *ibid.*, **21**, 4163 (1980)
- 30) J. Rokach, R. N. Young, M. Kakushima, C.-K. Lau, R. Seguin, R. Frenette, Y. Guindon, *ibid.*, **22**, 979 (1981)
- 31) J. Rokach, R. Zamboni, C.-K. Lau, Y. Guindon, *ibid.*, **22**, 2759 (1981)
- 32) J. Rokach, C.-K. Lau, R. Zamboni, Y. Guindon, *ibid.*, **22**, 2763 (1981)
- 33) S. Okuyama, S. Miyamoto, K. Shimoji, Y. Konishi, D. Fukushima, H. Niwa, Y. Arai, M. Toda, M. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2453 (1982)
- 34) D. P. Marriott, J. R. Bantick, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3657 (1981)
- 35) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
- 36) R. E. Rossiter, T. Katsuki, K. B. Sharpless, *ibid.*, **103**, 464 (1981)
- 37) E. J. Corey, S. Hashimoto, A. E. Barton, *ibid.*, **103**, 721 (1981)
- 38) E. J. Corey, J. O. Albright, A. E. Barton, S. Hashimoto, *ibid.*, **102**, 1435 (1980)
- 39) E. J. Corey, A. E. Barton, D. A. Clark, *ibid.*, **102**, 4278 (1980)
- 40) E. J. Corey, A. E. Barton, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2351 (1982)
- 41) J. E. Baldwin, D. I. Davies, L. Hughes, N. J. A. Gutteridge, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1979**, 115
- 42) E. J. Corey, A. Marfat, G. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6607 (1980)
- 43) V. Atrache, J.-K. Pai, D.-E. Sok, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3443 (1981)

- 44) E. J. Corey, A. Marfat, G. Goto, F. Brion, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7984 (1980)
- 45) E. J. Corey, P. B. Hopkins, J. E. Munroe, A. Marfat, S. Hashimoto, *ibid.*, **102**, 7986 (1980)
- 46) E. J. Corey, A. Marfat, J. R. Falck, J. O. Albright, *ibid.*, **102**, 1433 (1980)
- 47) E. J. Corey, H. Niwa, J. R. Falck, *ibid.*, **101**, 1586 (1979)
- 48) E. J. Corey, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 299 (1981)
- 49) E. J. Corey, A. Marfat, J. Munroe, K. S. Kim, P. B. Hopkins, F. Brion, *ibid.*, **22**, 1077 (1981)
- 50) Y. Guindon, R. Zamboni, C.-K. Lau, J. Rokach, *ibid.*, **23**, 739 (1982)
- 51) R. Zamboni, J. Rokach, *ibid.*, **23**, 2631 (1982)
- 52) P. J. Vanden Tempel, H. O. Huisman, *Tetrahedron*, **22**, 293 (1966)
- 53) E. J. Corey, A. Marfat, D. J. Hoover, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1587 (1981)
- 54) E. J. Corey, P. Ulrich, A. Venkateswarlu, *ibid.*, **1977**, 3231; E. J. Corey, H. Niwa, J. Knolle, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1943 (1978)
- 55) E. J. Corey, A. Marfat, B. C. Laguzza, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3339 (1981)
- 56) P. Borgeat, S. Picard, P. Vallerand, P. Sirois, *Prostaglandins Med.*, **6**, 557 (1981)
- 57) O. Rådmark, C. Malmsten, B. Samuelsson, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, E. J. Corey, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **92**, 954 (1980)
- 58) O. Rådmark, C. Malmsten, B. Samuelsson, *ibid.*, **96**, 1679 (1980)
- 59) M. E. Anderson, R. D. Allinson, A. Meister, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79**, 1088 (1982); F. Ellis, L. S. Mills, P. C. North, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3735 (1982)
- 60) S. Narumiya, J. A. Salmon, F. H. Cottee, B. C. Weatherley, R. J. Flower, *J. Biol. Chem.*, **256**, 9583 (1981); W. Jubiz, O. Rådmark, J. Å. Lindgren, C. Malmsten, B. Samuelsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **99**, 976 (1981); D.-E. Sok, C.-O. Ham, W.-R. Shieh, B.-N. Zhou, C. J. Sih, *ibid.*, **104**, 1363 (1982)
- 61) C. R. Pace-Asciak, K. Mizuno, S. Yamamoto, *Biochem. Biophys. Acta*, **665**, 352 (1981)
- 62) R. L. Maas, J. Turk, J. A. Oates, A. R. Brash, *J. Biol. Chem.*, **257**, 7056 (1982)
- 63) E. J. Goetzl, *New England J. Med.*, **303**, 822 (1980)
- 64) P. J. Piper, M. N. Samhoun, *Prostaglandins*, **21**, 793 (1981)
- 65) 鹿取 信, 臨床科学, **17**, 975 (1981); 腰原康子, 室田誠逸, 臨床科学, **17**, 995 (1981)
- 66) L. Levine, R. A. Morgan, R. A. Lewis, K. F. Austen, D. A. Clark, A. Marfat, E. J. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 7692 (1981); R. N. Young, M. Kakushima, J. Rokach, *Prostaglandins*, **23**, 603 (1982); J. A. Salmon, P. M. Simmons, R. M. J. Palmer, *ibid.*, **24**, 225 (1982)
- 67) J. M. Drazen, R. A. Lewis, K. F. Austen, M. Toda, F. Brion, A. Marfat, E. J. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 3195 (1981); R. A. Lewis, J. M. Drazen, K. F. Austen, M. Toda, F. Brion, A. Marfat, E. J. Corey, *ibid.*, **78**, 4579 (1981)
- 68) E. J. Corey, H. Park, A. Barton, Y. Nii, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4243 (1980)
- 69) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, S. P. Seitz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 1195; Y. Arai, M. Konno, K. Shimoji, Y. Konishi, H. Niwa, M. Toda, M. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 379 (1982)
- 70) E. J. Corey, H. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1750 (1982); E. J. Corey, J. E. Munroe, *ibid.*, **104**, 1752 (1982); E. J. Corey, J. Kang, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1651 (1982)
- 71) 若林利生, ファルマシア, **16**, 220 (1980); 若林利生, 化学の領域, **35**, 332 (1981)
- 72) 後藤義一, ファルマシア, **18**, 46 (1982); 後藤義一, 武田研究所報, **40**, 219 (1981)
- 73) D. A. Clark, A. Marfat, *Ann. Repts. Med. Chem.*, **17**, 291 (1982)