抗腫瘍活性海産プロスタノイドの合成

長岡 博人*・山田 泰司*

Synthesis of Antitumor Marine Prostanoids.

Hiroto NAGAOKA* and Yasuji YAMADA*

This review deals with the recent synthetic studies on antitumor marine prostanoids, clavulones, chlorovulones, and punaglandin 3 and 4.

1. はじめに

1969年 Weinheimer らが海洋腔腸動物 *Plexaura homomalla* に PGA 系のプロスタノイドが多量に含まれることを発見して以来、海洋動物由来のプロスタノイド¹⁾に大きな関心が寄せられるようになった。1982年著者のグループ及び北川らは、沖縄産海洋動物 *Clavularia viridis* (ツツウミツタ) から従来にない新しいタイプのプロスタノイドである clavulone I ~ IV²⁾ (claviridenone-a~d³⁾) を見出した (図 1)。Clavulones は従来の PG に特有な生理活性を示さないが抗炎症活性および抗腫瘍活性を有している⁴⁾。特に注目すべきは、強い抗腫瘍活性で白血病培養細胞 L1210 および HL60 に対してそれぞれ IC₅₀ は 0.3 µg/ml および 0.2 µg/ml であり、またエールリッヒ腹水癌に対して *in vivo* (5mg/kg) で、プレオマイシンに匹敵する強さの抗腫瘍活性が認められている。その後、1985年 Scheuer らは、ハワイ産海洋動物 *Telesto riisei* から clavulones と類似の構造を有し、塩素原子を含む海産プロスタノイド punaglandin 1~4 を見出し、その構造を報告している (図 2)⁵⁾。とりわけ punaglandin 3 の抗腫瘍活性は L1210 細胞に対し IC₅₀ 0.02 µg/ml であり clavulones の活性の 10 数倍強い値となっている。著者らも、同年、clavulones を見出した海洋動物 *C. viridis* から、更に新たな一連の塩素原子を含む、強力な抗腫瘍活性を示す海産プロスタノイド chlorovulone I ~ IV⁶⁾ を見出した (図 3)。Chlorovulones の抗腫瘍活性は HL60 細胞に対して IC₅₀ 0.01 µg/ml であり、

clavulones の 20 倍の強さを示し、punaglandin 3 の抗腫瘍活性にはほぼ匹敵している。

これらの海産プロスタノイドは、強力な抗腫瘍活性で注目されるだけでなく、構造上も従来のプロスタノイドとは異なった特徴を有していることから興味を持たれる。これらの構造に共通して見られるのは 12 位の酸素官能基であり、抗腫瘍活性を示すものには、交差共役系が存在しており、そのうち抗腫瘍活性の増強されたものは、10 位に塩素原子が結合している。また、塩素原子を含む chlorovulones では、12 位の立体配置が clavulone の配置とは逆であり、これらが同じ海洋動物に見出されたことは合成の観点から興味深く、このことは punaglandins の提唱された構造に対する疑問の一つにもなった。著者らは、これら一連の抗腫瘍活性を有する海産プロスタノイドの全合成を生物活性への興味および構造の確認の目的で行いこれを達成することができたので、著者らの合成研究を中心に、clavulones, chlorovulones および punaglandins の全合成について述べたい。

Fig. 1

* 東京薬科大学化学教室 ()

* Tokyo College of Pharmacy ()

Proposed Structures for Punaglandins

Fig. 2

Fig. 3

2. Clavulones の合成

Clavulones の構造上の大きな特徴は、交差共役系を持つ点、および ω 側鎖の結合位 (C-12 位) に酸素官能基を持つ点であり、特に光学活性 clavulones の選択的かつ効果的合成法の確立には C-12 位の不斉中心をいかに構築するかということが重要な鍵となる。この点を解決すれば、更に、chlorovulones や punaglandins の光学活性体の選択的全合成への道も開かれることになる。

先ず著者らの clavulones 全合成⁷⁾について述べる。著者らは、clavulones I~IV のうち、主成分であり最も安定な化合物である clavulone II を標的化合物とした図 4 に示すような合成計画を考案した。これは、光学活性な 4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン(1)を出発原料とし、これに、まず ω 側鎖を立体選択的に導入し、ついで光学活性な α 側鎖を連結するというものである。

Fig. 4

α 側鎖に相当するアルデヒド 2 は、図 5 に示した経路により D-mannitol から合成した。2 のキラル中心を D-mannitol に求め、高野の方法⁸⁾によりラクトン 3 を合成し、これを 4 および 5 を経てアルデヒド 6 とし、これに $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ を反応させ増炭することにより望む光学活性なアルデヒド 2 を収率よく合成することができた。ここで 5 は 3 をメタノリシス後、アセチル化することにより、より直接的に合成することもできたが、収率は満足できるものではなかった。

Fig. 5

エノン 1⁹⁾への立体選択的な ω 側鎖の導入に関しては図 6 に示すように、先ず、 ω 側鎖に変換が可能な 2 炭素鎖を立体選択的に導入し、後にこれを望む ω 側鎖に変換するという方法をとった。なお、1 に対し、 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$ を作用させ、直接 ω 側鎖の導入を試みたが、この Grignard 試薬の 3 位で結合した化合物を主生成物として与えるため、この目的には適さなかった。

光学活性な 1 と 2 当量の *t*-ブチルアセートのリチウムエノラートとの反応では、求める *cis*-ジオール 7 のみが選択的かつ高収率で得られ、対応する *trans*-ジオールの生成は認められなかった。同様の立体選択性は、1 と Grignard 試薬あるいはアルキルリチウムとの反応においても見られ¹⁰⁾いずれも *cis*-ジオールのみを与えた(図 7)。エステル 7 をアルデヒド 8 とした後、ヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) 存在下 Wittig 反応行い炭素鎖を延長した。この反応では、*Z*-オレフィンのみが生成し、ここに ω 側鎖の立体選択的導入が達成された。 α 側鎖の導入は 9 を酸化して得た 10 と先に合成した光学活性なアルデヒド 2 とのアルドール縮合反応により効果的に行うことができた。即ち、10 に 2 当量の LDA を作用させ、エノラートとし、これに 2 を反応させ、ジアステレオマー混合物として 11 を得た後、この混合

物を分離することなく無水酢酸-ピリジン中加温することにより、天然物 clavulone II および clavulone III を 3 : 1 の比率で得ることができた。Clavulone II および clavulone III のエノン 10 からの収率は、それぞれ 54% および 18% であった。これらの物理データは、比旋光度の符号を含め天然物 clavulone II および III と完全に一致した。なお、clavulone II は、光照射により clavulone I, III および IV を与えることが知られている^{3a)}ことから、ここに clavulone I ~ IV の全てが合成されたことになる。本合成法は、“convergent”であり、かつ柔軟性に富んでいるため今後類縁化合物の合成に応用されるものと期待している。

a: $\text{LiCH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t$, THF, -78°C , 97%; b: 1) DHP, d1-CSA, 2) LiAlH_4 , 3) Swern oxn.; c: 1) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}_5\text{H}_{11}^n$, THF-HMPA, -40°C , 2) 4:1 $\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}$; d: Jones oxn.; e: LDA, THF, -78°C , then aldehyde 2; f: Ac_2O , Py, 60°C .

Fig. 6

Fig. 7

著者らの全合成の完成とほぼ同時期に Corey らは、(±)-clavulone I の全合成に成功している (図 8, 図 9)¹¹⁾。この合成は、シクロペンタジエン誘導体の一重項酸素による酸化を機軸として ω 側鎖を有するシクロペンテンオンを合成し、これに α 側鎖を連結することを骨子としている。 α 側鎖に相当するアルデヒド 15 は、3-クロロホルミルプロピオン酸メチルを出発原料とし、これ

から導びかれるアルデヒド 13 に、 $\text{TMSOCH}_2\text{C}\equiv\text{CLi}$ を作用させ炭素鎖の延長を行いプロパルギルアルコール 14 とし、これを水添後、酸化することにより合成している。各反応の平均収率は 94% である (図 8)。

$\text{TBDMS}=\text{Si}(\text{Me})_2\text{Bu}^t$

a: H_2 , 5% Pd-C, THF-2,6-lutidine; b: 1) $\text{TMSOCH}_2\text{C}\equiv\text{CLi}$, then TBDMS-OTf, 2) citric acid, MeOH; c: 1) H_2 , 5% Pd- CaCO_3 , 2) active MnO_2 .

Fig. 8

a: 1) $n\text{-BuLi}$, pentane-THF, then 1-iodo-2-octyne, -78°C to -30°C , 2) 23°C ; b: 1) O_2 , $h\nu$, Rose Bengal, MeOH, -40°C , 2) NaBH_4 ; c: 1) PDC, 2) Lindlar cat., 3) TBDMS-OTf, 2,6-lutidine; d: 1) LDA, THF, -78°C , then aldehyde 15, 2) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, Ac_2O , DMAP; e: $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, Ac_2O , DMAP.

Fig. 9

この α 側鎖連結に必要な、 ω 側鎖を備えたシクロペンテン 18 の合成は、シクロペンタジエンと $n\text{-BuLi}$ から調製したシクロペンタジエニルアニオンと 1-ヨード-2-オクチンとの反応により 16 を合成し、これを MeOH

中, ローゼンガルの存在下, 酸素を通過させながら光照射することにより, 相当するエンドペルオキシドとし, これを NaBH_4 で還元することによりジオール 17 を得, 更に 3 工程を経て達成している。

エノン 18 とアルデヒド 15 との結合には, 著者らの場合と同様アルドール縮合反応を使用しているが, 我々の場合は異なり, アルドール反応後, 更に脱水反応が進行した反応生成物を得ている。この反応生成物の二級水酸基部分の選択的脱シリル化, アセチル化を行うことにより, 分離可能な二種のジアステレオマーの混合物 19 および 20 に導き, 分離して得た 19 の 3 級アルコールのシリル基をアセチル基に変換することにより (±)-clavulone I の合成を達成している。この際 clavulone II も副生している。この合成では, 二つの断片 15 および 18 を効率よく合成しているが, 両者がラセミ体であるため, それらの結合により生成する化合物のうち, 正しい相対配置 (4 位および 12 位) を持つものは, 理論上 50% 以下となり問題を残している。

その後, 浜中ら¹²⁾および柴崎ら¹³⁾が, そして最近, 宇田ら¹⁴⁾が, 相次いで天然物 clavulones の全合成を達成している。

浜中らの合成では, Corey ラクトンを出発物質に用い, その官能基をたくみに利用して C-12 位に水酸基を導入し, 次いで炭素鎖を延長させ ω および α 側鎖の構築を行っている (図 10, 図 11)。即ち, 水酸基の保護された Corey ラクトン 21 から α, β -不飽和ラクトン 22 を経てアリールアルコール 23 を合成し, これに $\text{VO}(\text{acac})_2$ 存在下, $t\text{-BuOOH}$ を反応させ¹⁵⁾, エポキシド 24 を立体選択的に製し, 次いでこれを Red-Al ¹⁶⁾により還元することにより 25 を合成している。次に ω 側鎖の延長のため 25 をアルデヒド 26 に導き, これに Wittig 反応を行い Z-オレフィン 27 を主成績体として得ている。 α 側鎖の接続は, 27 を 4 工程を経て導いたアルデヒド 28 に, 図 11 に示した方法で, 光学活性ラクトン 3 から製したビニルスズ化合物 32 と $n\text{-BuLi}$ から調製したビニルリチウム試薬を作用させ 29 を得ている。更に, これより 6 工程を経て光学活性な clavulone II および III の合成を達成している。

柴崎らの合成¹³⁾は, 伴ら¹⁷⁾によって開発された 1,2-エンジオラートとハロゲン化アルキルとの反応および, カルボニル基の位置移動を骨子とした方法で, 我々の合成中間体である 10 のラセミ体を製し, これに光学活性な α 側鎖を結合するというものである (図 12)。

Fig. 10

Fig. 11

ジシリルエーテル 33 に MeLi を作用させ生じた 1,2-エンジオラート 34 と 1-プロモ-2-オクチンとの反応に

より α -ヒドロキシケトン **35** を製し、更に三重結合を部分還元した後、シリルエノールエーテル **36** を経由してエノン **37** に導き、次いでこのエノンカルボニル基の位置移動を行い(±)-**10** の合成を行っている。この際ケトンの位置移動は、**38** のメシラートにアセトン中、水を用いさせ、生じたアリル転位生成物を酸化することにより効果的に達成している。ここに得た(±)-**10** に、光学活性なアルデヒド **2** を縮合することにより、clavulone II の合成を行っている。この縮合反応では、一方がラセミ体であるため 12-*epi*-clavulone II も生成している。

a: MeLi, DMF, Et₂O, -20°C; b: BrCH₂C≡CC₅H₁₁ⁿ, HMPA, DME, -25°C; c: 1) H₂, Lindlar cat., 2) TMS-OTf, 2,6-lutidine; d: Pd(OAc)₂, CH₃CN; e: NaBH₄, CeCl₃; f: 1) Ms₂O, Py, DMAP, 2) H₂O, acetone, 3) Collins oxn., 4) 8:8:1 AcOH-H₂O-THF.

Fig. 12

宇田らの合成法¹⁴⁾は、 ω 側鎖の構築および、 α 側鎖の合成法に特長がある(図 13, 図 15)。即ち α 側鎖の合成では、光学活性スルホキシド **39** を出発物質として用い、これを **40** に導き、このケトンに ZnCl₂ 存在下 DIBAL 還元を行うことにより、望む絶対配置を持つアルコール **41** を立体選択的に得ている¹⁸⁾。この還元反応は、図 14 に示すような遷移状態を経て進行し、そのジアステレオ選択性は、98.2:1.8 であったとしている。次いで **41** を **42** に導き、Pummerer 転位を行うことにより、我々の合成中間体であるアルデヒド **6** に導き、同様に光学活性な **2** を合成している。

光学活性シクロペンテン **1** への ω 側鎖の導入は、**1** に対して、1-プロモ-2-オクテンを活性 Zn 存在下反応

a: LDA then *t*-butyl methyl succinate; b: *i*-Bu₂AlH, ZnCl₂; c: 1) Ac₂O, DMAP, 2) HCO₂H, 3) CH₂N₂; d: (CF₃CO)₂O, Py, aq. NaHCO₃, MeOH; e: Ph₃P=CHCHO.

Fig. 13

Fig. 14

させることにより行っている。この際、アレン化合物 **43** の副生を伴うが、直接 ω 側鎖に相当する炭素鎖が望む配置に導入された *cis*-ジオール(−)-**17** を 58% の収率で得ている。(−)-**17** を接触還元した後、酸化することにより先に述べた **10** を合成している。これから、我々と同じ方法で、天然物 clavulone II および III を合成している。

Fig. 15

3. Chlorovulones の合成

著者らの研究室で chlorovulones の平面構造が明らかにされた時点で, chlorovulones の絶対構造も同一動物に含まれている clavulones と同じ 12*S* 配置であろうと推定し clavulones 合成の合成中間体である光学活性なジオール 7 を出発物質とし chlorovulones の合成に着手した。この合成では 10 位への塩素原子の導入時期が問題になるが, この点については 7 のオレフィン部にまず塩素原子を導入し, ω 側鎖構築後, α 側鎖と連結することにより解決した(図 16, 図 17)。

Fig. 16

ジオール 7 をエノン 46 に変換し, そのエーテル溶液に塩素ガスを通じ, 原料が消失したところで過剰の Et₃N を加えたところ 47 を 7 より 75% の収率で得ることができた。47 は 4 工程を経てアルデヒド 48 とし, Wittig 反応, 脱シリル化, Jones 酸化することにより, ω 側鎖を有し塩素化されたシクロペンテンン (-)-49 を収率良く得ることができた。次に (-)-49 のリチウムエノラートに対してパレロラクトンから 3 工程で調製したアルデヒド 44 (図 18) を反応させたところ縮合生成物がほぼ単一生成物として得られ, これを酸処理し 12 位の水酸基の保護基をはずしたところ当初目的とした 45 を合成することができた⁶⁾。この化合物のスペクトルデ

ータは, 天然物のそれと一致したが, 比旋光度の符号は予想に反し, 天然物のものとは逆であり, 45 は天然物 chlorovulone II のエナンチオマーである (-)-chlorovulone II であった。従って chlorovulone II の 12 位の絶対配置は 45 とは逆の *R* 配置であり, chlorovulone II は 51 のような構造を持つことが明らかとなった⁶⁾。

a: 1) NaOMe, MeOH, 2) Swern oxn; b: Ph₃P=CHCHO, CH₂ClCH₂Cl.

Fig. 18

天然物 chlorovulone II については, (*R*)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテンン 50⁸⁾ を出発物質とし, 同じ経路で, (+)-49 を経て合成することができた。なお chlorovulone II も光照射により chlorovulone I, III, IV に変換できるため, ここに chlorovulone I ~ IV の全てが合成されたことになる。

Fig. 19

4. Punaglandins の合成と提唱式の訂正

Punaglandin 1, 2, 3 および 4 について, Scheuer らは図 2 に示した構造を報告している⁵⁾。しかし, 立体構造の決定には多少問題点があり, 特に絶対配置に関しては, clavulones の 12 位の配置からの推定であった。著者らは, この点および先に述べた chlorovulones の 12 位配置が clavulones のそれとは逆であったことを考え併せ, Scheuer 式に疑問を感じ, 全合成によりこの構造の確認を行うことを考えた。そこでまず punaglandin 4 を選び, Scheuer 式 60 の合成を検討した。

化合物 60 は, (-)-chlorovulone II の合成の際用いたエノン (-)-49 と光学活性なアルデヒド 57 を結合することによって得られると考えた。ここで用いるアルデヒド 57 は 2 つの方法により合成した。

第一の方法は図 20 に示したような Scharpless らによるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応¹⁹⁾を機軸と

a: 1) Joens oxn, 2) MeOCH₂Cl, i-Pr₂NEt; b: Cl₂, Et₂O then Et₃N; c: 1) NaBH₄, CeCl₃, 2) TBDMSCl, imidazole, 3) LiAlH₄, 4) Swern oxn.; d: 1) Ph₃P=CHC₅H₁₁ⁿ, THF-HMPA, 2) n-Bu₄NF, 3) Jones oxn; e: 1) LDA, THF, -78°C, then aldehyde 44, -78°C, 2) 1:50 c. HCl-AcOH, 25°C.

Fig. 17

する方法である。まず、アリルアルコール **52** を常法により光学活性エポキシド **53** とし、これに水-*t*-BuOH 中 NaOH を作用させ、立体選択的なエポキシ環開裂反応²⁰⁾ を行いトリオール **54** を得た。次いで、**54** は 6 工程を経てエステル **55** とした後、脱シリル化、Swern 酸化²¹⁾ によりアルデヒド **56** に導き、これに K_2CO_3 を作用させることにより、アルデヒド基が完全に異性化した安定な光学活性なアルデヒド **57** を合成した。

a: t -BuOOH, $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$, L -(+)-diethyl tartrate, CH_2Cl_2 ;
b: NaOH, H_2O , t -BuOH; c: 1) TBDMSCl, imidazole, 2) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, d1-CSA, 3) Li, liq. NH_3 , 4) Swern oxn., 5) Jones oxn., 6) CH_2N_2 ;
d: 1) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, 2) Swern oxn.; e: K_2CO_3 , MeOH.

Fig. 20

アルデヒド **57** の第 2 の合成法は、図 21 に示したものである。これは、2-デオキシ-D-リボースから Corey 法²²⁾ を若干改良した方法でアセタール **58** を経てヒドロキシエステル **59** を合成し、第一の経路に乗せるものであり、この方法により **57** を容易にかつ短工程で合成することができた。

a: $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, d1-CSA; b: 1) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, 2) H_2 , 10% Pd-C;
c: Swern oxn.; d) K_2CO_3 , MeOH.

Fig. 21

エノン(−)-**49** とアルデヒド **57** との結合に関しては、clavulones および chlorovulones 合成の場合とほぼ同様に行った。すなわち、LDA を塩基とするアルドール反応後、脱水反応を行い求める縮合体を(−)-**49** より

38% (回収した原料を考慮すると 73%) の収率で得た。この縮合反応における 7E 体と 7Z 体の生成比は 2:3 であった。これらを分離した後、7E 体について、そのアセトニド部分をアセチル基に変換し、12 位の水酸基の脱保護を行うことにより、5(S), 6(S), 12(S) の絶対配置を有する Scheuer の提唱する化合物 **60** を合成した。しかし、この化合物の NMR スペクトルは、punaglandin 4 のスペクトルとは一致せず、Scheuer 式は誤りであることが判明した。

そこで、5 位、6 位、12 位の相対配置の異なる残り 3 種の異性体をすべて合成し、天然物と比較することにした。これらのうち 6 位の立体配置のみが **60** と異なる化合物 **61** は、エノン(−)-**49** に、先に合成しているアルデヒド **56** を結合することにより合成し、また、**62** および **63** は、天然物 chlorovulone II の合成の際に使用したエノン(+)-**49** とアルデヒド **57** または **56** を結合することにより合成した。その結果、これらの異性体のうち、5(S), 6(S), 12(R) の絶対配置を有する化合物 **62** と天然標品とが、比旋光度の符号を含め完全に一致したことから、ここに天然物 punaglandin 4 の全合成に成功するとともに、punaglandin 4 の構造は絶対配置を含め **62** のように表されるということが明らかとなった(図 22)²³⁾。

1) LDA then aldehyde **57** or **56**, 2) Ac_2O , Py, DMAP, 60°C ,
3) 4:1 $\text{AcOH-H}_2\text{O}$, 80°C , 4) Ac_2O , Py, 70°C , 5) 1:50 c.HCl-AcOH, 40°C .

Fig. 22

この結果から punaglandin 3 も Scheuer 提唱式ではなく、62 の 17 位が二重結合となった 66 のような構造を持つものと考え、次に 66 の合成について検討し、図 23 に示した経路によりその目的を達成した。この合成に使用したエノン 65 は chlorovulones の合成の際用いたアルデヒド 64 から、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ (Z) との Wittig 反応、脱シリル化、Jones 酸化により得た。また、65 からの 66 の合成は、punaglandin 4 の合成の場合と同様に行った。ここに得た 66 は予想通り天然物である punaglandin 3 と完全に一致した。したがって、punaglandin 3 についても、Scheuer 式を、絶対配置を含め 66 のように改めるべきであるという結論を得た (図 23)²³⁾。

- 1) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ (Z), THF-HMPA, -42°C , 2) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, 3) Jones oxn.

Fig. 23

Punaglandin 4 の構造に関しては、野依らもアルデヒド 70 およびエノン 75 を合成し、それらを連結させ、punaglandin 4 を合成し、同じ結論に至っている²⁴⁾。即ち、 α 側鎖に相当するアルデヒド 70 の合成は、Sharpless の不斉エポキシ化反応¹⁹⁾を機軸として合成し (図 24)、エノン 75 は光学活性な 4-ヒドロキシ-2-シクロペ

- a) 1) $t\text{-BuOOH}$, $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$, L-(+)-diethyl tartrate, CH_2Cl_2 , 2) DHP, PPTS; b) 1) KOH , $t\text{-BuOH}$, 2) CH_2N_2 ; c) 1) Ac_2O , DMAP, 2) PPTS, MeOH , 3) DCC, DMSO, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, Py.

Fig. 24

ンテノン誘導体の 4 位の不斉中心を利用することにより、立体選択的に ω 側鎖を導入して合成し、その両成分を結合させて、天然物を合成している (図 25)。

この場合、アルデヒド 70 は *cis*-アリルアルコール 67 から出発し、エポキシド 68 を合成した後、カルボキシラートの隣接基関与を利用したエポキシ環開裂反応を用い選択的にジオール 69 とし、更に 3 工程を経て合成している。エノン 75 に関しては、Rickards の方法²⁵⁾により合成した塩素原子を含む光学活性なエノン 71 に対し、アレニルスズ 72 と $n\text{-BuLi}$ から製したアレニルリチウムを作用させ、立体選択的に ω 側鎖を導入し、ジオール 73 とした後、三重結合の部分還元、二級水酸基の酸化、三級水酸基の保護により合成している。

- a: 1) H_2 , Lindlar cat., 2) PDC, DMF, 3) TMS-OTf, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$; b: 1) LDA, THF, -78°C , then aldehyde 70, 2) 3:3:1 $\text{AcOH-H}_2\text{O-THF}$.

Fig. 25

また、最近、柴崎らは、著者らの合成中間体であるエノン (±)-49 の新たな合成法を見出し、更に punaglandin 4 の合成を達成している (図 27)²⁶⁾。

この合成法では、 α 側鎖となる光学活性なアルデヒド 57 は、L-(+)-酒石酸ジエチルに不斉源を求め、これから得られるアルデヒド 76²⁷⁾ と 77 を用いた Wittig 反応

Fig. 26

により増炭後、アセタール 78、ヒドロキシエステル 79 を経て合成している (図 26)。また、エノン(±)-49 は、柴崎らが, clavulone II の合成に用いたヒドロキシケトン 80 より、ジクロロ体 81 を経て、塩素化されたエノン 82 とし、カルボニル基の 1,3 移動を行うことにより得ている。

ここに得たエノン(±)-49 とアルデヒド 57 を用い著者らの方法に従い天然物 punaglandin 4 へと導いている。

a: NCS; b: LiCl, DMF, heat; c: 1) NaBH₄, CeCl₃, 2) Ms₂O, Py, DMAP, 3) AcONa, AcOH, 4) NaOMe, 5) Collins oxn.

Fig. 27

5. おわりに

抗腫瘍活性海産プロスタノイドの合成に関して著者らの研究を中心に述べたが、今後さらにこれらの改良合成法が提出されると思うが、ほぼ合成法の確立はなされたと考えている。これらのプロスタノイドは, *in vitro* において顕著な抗腫瘍活性を示すが, *in vivo* で安定性が良いとは言えず、今後この点の解決にこれらの合成が役立つことを期待している。

(昭和 61 年 5 月 19 日受理)

文 献

- 1) 山田泰司, フェルマシア, **20**, 881 (1984)
- 2a) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, K. Iguchi, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5171 (1982)
- b) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, K. Iguchi, Y. Yamada, *ibid.*, **24**, 1549 (1983)
- c) K. Iguchi, Y. Yamada, H. Kikuchi, Y. Tsukitani, *ibid.*, **24**, 4433 (1983)
- 3a) M. Kobayashi, T. Yasuzawa, M. Yoshihara, H. Akutsu, Y. Kyogoku, I. Kitagawa, *ibid.*, **23**, 5331

(1982)

- b) M. Kobayashi, T. Yasuzawa, M. Yoshihara, B. W. Son, Y. Kyogoku, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1440 (1983)
- 4a) M. Fukushima, T. Kato, K. Ota, Y. Yamada, H. Kikuchi, I. Kitagawa, *Proc. Jap. Cancer Assoc.*, **42**, 342 (1983)
- b) M. Fukushima, T. Kato, Y. Yamada, I. Kitagawa, S. Kurozumi, P. J. Scheuer, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **26**, 249 (1985)
- c) M. Fukushima, T. Kato, *Advance in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, **15**, 415 (1985)
- d) A. Honda, Y. Yamamoto, Y. Mori, Y. Yamada, H. Kikuchi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **130**, 515 (1985)
- 5) B. J. Baker, R. K. Okuda, P. T. K. Yu, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2976 (1985)
- 6a) K. Iguchi, S. Kaneta, K. Mori, Y. Yamada, A. Honda, Y. Mori, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5787 (1985)
- b) H. Nagaoka, K. Iguchi, T. Miyakoshi, N. Yamada, Y. Yamada, *ibid.*, **27**, 223 (1986)
- c) 長岡博人, 井口和男, 宮腰 徹, 宮岡宏明, 金田宗一郎, 山田信子, 山田泰司, 日本薬学会第 106 年会講演要旨集, p. 193 (1986)
- 7) H. Nagaoka, T. Miyakoshi, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3621 (1984)
- 8) S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **16**, 381 (1981)
- 9) K. Ogura, M. Yamashita, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 759
- 10) H. Nagaoka, T. Miyakoshi, J. Kasuga, Y. Yamada, *ibid.*, **26**, 5053 (1985)
- 11) E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3384 (1984)
- 12) S. Hashimoto, Y. Arai, N. Hamanaka, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2679 (1985)
- 13) M. Shibasaki, Y. Ogawa, *ibid.*, **26**, 3841 (1985)
- 14) 小杉紘史, 今田 浩, 宇田 尚, 日化第 51 春季年会講演予稿集 I, p. 1073 (1986)
- 15a) K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6136 (1973)
- b) S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, J. B. Cutting, *ibid.*, **96**, 5254 (1974)
- 16a) J. M. Finan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2719 (1982)
- b) S. M. Viti, *ibid.*, **23**, 4541 (1982)
- 17) T. Wakamatsu, K. Hashimoto, M. Ogura, Y. Ban,

- Synthetic Commun.*, **8**, 319 (1978)
- 18) H. Kosugi, H. Konta, H. Uda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 211
- 19) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
- 20) T. Katsuki, A. W. M. Lee, P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, D. Tuddenham, F. J. Walker, *J. Org. Chem.*, **47**, 1378 (1982)
- 21) A. Mancuso, S. -L. Juang, D. Swern, *ibid.*, **43**, 2480 (1978)
- 22) E. J. Corey, A. Marfat, G. Goto, F. Brion, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7984 (1980)
- 23a) 長岡博人, 宮腰 徹, 井口和男, 金田宗一郎, 春日順一, 山田泰司, 第27回天然有機化合物討論会講演要旨集, p. 405 (1985)
- b) 長岡博人, 宮岡宏明, 宮腰 徹, 近藤孝浩, 山田泰司, 日本薬学会第106年会講演要旨集, p. 193 (1986)
- c) H. Nagaoka, H. Miyaoka, T. Miyakoshi, Y. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5019 (1986)
- 24a) 鈴木正昭, 森田 靖, 柳沢 章, 野依良治, 第27回天然有機化合物討論会講演要旨集, p. 397 (1985)
- b) 鈴木正昭, 森田 靖, 柳沢 章, 野依良治, 日化第51春季年会講演予稿集I, p. 1072 (1985)
- c) M. Suzuki, Y. Morita, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5021 (1986)
- 25) M. Gill, R. W. Rickards, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 121
- 26) 笹井宏明, 柴崎正勝, 日本薬学会第106年会講演要旨集, p. 381 (1986)
- 27) T. Mukaiyama, K. Suzuki, T. Yamada, *Chem. Lett.*, **1982**, 929
-