ロイコトリエン合成の最近の進歩

小林 雄一*・島崎 敏幸*・佐藤 史衛*

Recent Progress on the Synthesis of Leukotrienes.

Yuichi KOBAYASHI*, Toshiyuki SHIMAZAKI* and Fumie SATO*

In the past several years, metabolites derived from arachidonic acid *via* the leukotriene (LT) cascade have attracted much interest in the scientific community because of their biologically important nature. Since LTs are available in minute quantity from biological sources, much efforts have been paid for their chemical synthesis to evaluate their biological properties. This review summarizes the recent progress on the chemical synthesis of LTs in their natural form, which includes epoxy LT (LTA_4), dihydroxy LT (LTB_4 and $DiHETE$), peptide LT (LTC_4-F_4), monohydro(pero)xy LT ($H(P)ETE$), lipoxins, hepoxilins, and trioxilins.

1. はじめに

アラキドン酸は5-, 12-,あるいは15-リポキシゲナーゼによる酸化反応を経由して様々な代謝産物に変換される。これらのリポキシゲナーゼ代謝産物は、喘息、アレルギー炎症、心筋梗塞、消化器疾患などの各種病態と密接な関係があるばかりでなく、免疫、内分泌、発ガンなどへの関与も示唆されており、現在最も注目されている化合物群のひとつである¹⁾。スキーム1にリポキシゲナーゼ代謝の経路を示す。これらの代謝産物の中でロイコトリエン(LT)は、共役トリエン構造を有する化合物に対して Samuelsson らによって付けられた俗称であり、当初、白血球(Leukocyte)から見いだされていたことに由来している。そして構造上の特徴に応じて、エポキシ体は LTA_4 、ジヒドロキシ体は LTB_4 、ペプチド付加体は $LTC_4 \sim F_4$ と命名されている。共役トリエン構造を有していてもその代謝産物に至る合成酵素が見いだされなかったり、あるいは生理活性が明確でなかったために、単に $DiHETE$ (Dihydroxyeicosatetraenoic Acid) と略称で呼ばれているものがある。この他、 $H(P)ETE$ (Hydro(pero)xyeicosatetraenoic Acid)、リポキシンAおよびB (LXA , LXB)、ヘポキシリン A_3 および B_3 、トリオキシリン A_3 および B_3 など共役トリエン構造のないリポキシゲ

ナーゼ代謝産物も見い出されている。ここでは、このような代謝産物をも含めてLTと総称して記述することにする。

さて、LTの生合成ルートや作用機序の解明のために、あるいはリポキシゲナーゼ酵素阻害剤やLTアンタゴニスト開発のために純度の高いLTが必要である。LTは細胞あるいは精製したリポキシゲナーゼなどの酵素を用いアラキドン酸から生物化学的手法で合成できる。しかし、この方法では、LTは極微量しか得られず、しかも構造の類似した複数のLTが副生し、単離に多大の労力を要する。それ故、これらLTを化学的全合成によって供給することが望まれ、これまで多くのグループによりその合成研究が行われてきた²⁾。LTの合成法に関して本誌1983年3月号に橋本、戸田による総説がある^{2a)}。しかし、1983年以降、LTの合成に関して多くの進展があった。またリポキシン、ヘポキシリン、トリオキシリンなどが新たに発見され全合成されてきた。そこで本論文では、LT合成の最近の進展についてまとめた。なお、紙面の制限からラセミ体の合成は割愛した。

2. LTA_4 の合成

LTA_4 はきわめて不安定な化合物であるので、通常は比較的安定で取り扱い易いエステル体として合成される。そして必要ときに水酸化リチウムでエステルを加水分解して使用している。以下に LTA_4 エステルの合成について述べる。

LTA_4 エステルの合成は Corey らによって初めて達成

* 東京工業大学工学部生体分子工学科 ()

* Department of Biomolecular Engineering, Tokyo Institute of Technology ()

Scheme 1

Scheme 2

された³⁾(スキーム2)。彼らは先ずC(1)-C(7)セグメントに相当するエポキシアルコール2をD-ribose誘導体1より7行程で合成した。つづいてアルコール2を酸化しアルデヒド3とした後、3にWollenberg試薬4を反応させE,E-ジエナール5に導いた。最後にWittig反応を用いて5と残りの炭素鎖をカップリングさせることによりLTA₄メチルエステルを立体選択的に合成している。

Coreyらの合成法が発表されて以来、様々な改良が本人をも含めた多くの研究グループによってなされてきた。改良点を大別すると、1)エポキシアルコール2のより簡便な合成法の開発、2)2を経由しないアルデヒド3の直接的合成法の開発、3)3から5への変換反応の改良である。以下、順を追って述べる。

エポキシアルコール2は、上記D-ribose以外に、2-deoxy-D-ribose⁴⁾、D-arabascorbic acid⁵⁾、D-arabinose⁶⁾

などの糖を用いて合成されており(スキーム3), D-riboseを用いた場合よりはるかに効率良く大量合成できるようになっている。また, アリルアルコールの香月・Sharpless 不斉エポキシ化反応⁷⁾を利用する2の合成法も報告されている(スキーム4)⁸⁾。この不斉エポキシ化反

応においてエステルアルコール6aを用いると, 直接2が生成するが, 2は水に溶け易くて抽出が大変であり, また, エポキシ基とエステル基が反応して収率が低くなる問題点が指摘されている^{8c)}。二重結合を有する化合物

6bあるいは6cを用いて不斉エポキシ化反応を行ない, 続いてオレフィン部分を酸化して2を合成する方法では40-60%の満足できる収率が得られている^{8a, b)}。また, Merck-Frost社のグループではカルボキシル基等価体として4,5-ジフェニルオキサゾリン環を有する化合物6dを用いて2を合成している^{8d)}。

アルコール2を経由しないアルデヒド3の直接合成はMerck-Frost社のRokachらのグループにより行われた⁹⁾。彼らは, スキーム5に示すようにL-グリセルアルデヒドアセトニド(L-7)から合成したエポキシド8のアセトニド部分を酸化開裂して3を合成している。しかし, この方法は中間体8を合成する際のエポキシ化反応の立体選択性が低いという問題点がある。著者らはスキーム6に示すようにD-グリセルアルデヒドアセトニド(D-7)を用いて3を高立体選択的に合成するのに成功してい

Scheme 5

Scheme 6

る¹⁰⁾。この合成法の特長としては、出発物質の D-7 が L-7 より入手容易なこと、ならびにトリメチルシリル基があるために不斉誘導反応が高立体選択的に進行するなどの点が挙げられる。

Wollenberg 試薬 4 を用いてアルデヒド 3 からジェナール 5 に至るルート (スキーム 2)³⁾ は後に Corey 自身も難しい反応工程であると述べている¹¹⁾。このステップに関しても 4 以外の試薬を用いる方法がいくつか検討され、現在では化合物 12¹¹⁾ や、Wittig 試薬 13^{5,12)}, 14^{4a,13)} を用いる変換反応が推奨されている。

12

13

14

3. LTC₄~F₄ の合成

生体内では LTC₄ は LTA₄ とグルタチオンとの反応で生成される。Corey らはこの反応をフラスコ内で実現させ LTC₄ を合成するのに成功している。彼らは初めてポリエンモノエポキシドの位置選択的な開環条件を見いだすため、モデル化合物 15 とチオール (RSH) との反応を検討し、トリエチルアミン存在下メタノール中で反応を行うとエポキシ基が目的の位置で開環し 16 を与えることを見いだした (スキーム 7)³⁾。そしてこの条件下で LTA₄ メチルエステルと *N*-トリフルオロアセチルグル

Scheme 7

タチオンジメチルエステルを反応させ、つづいて加水分解し LTC₄ を収率良く合成している^{3,14a,b)}。また同条件下で LTD₄^{14b,c)}, LTE₄^{14b,15)}, LTF₄¹⁶⁾ をも合成している。この合成法は LTC₄~F₄ だけでなく種々の類縁体の合成にも広く使用されている。

4. LTB₄ の合成

LTB₄ の不斉合成も Corey らにより初めて行われた¹⁷⁾。その合成ルートをスキーム 8 に示す。彼らは LTB₄ のフラグメントとしてアルデヒド 19 (R=COPh) とホスホニウム塩 21 (R=H) を考えこれらのフラグメントを 2-deoxy-D-ribose と D-mannose からそれぞれ合成している。そして 19 と 21 を Wittig 反応でカップリングさせ LTB₄ 合成を完成させている。しかし Wittig 反応の際に

Scheme 8

6*E*-LTB₄ が約 15% 副生するため純粋な LTB₄ を単離するには HPLC を用いて *E*-体を分離除去することが必要である。

この合成法が発表されて以降、中間体 19 および 21 のより簡便な合成法を目指した研究が多数行われてきた。先ず、他の糖を出発原料として、これら中間体を合成する試みがなされている (スキーム 9)^{6,18-22}。なかでも一種類の糖から 19 と 21 の両化合物を合成する試みが注目

される。また、スキーム 10 に示すように、様々な不斉合成反応をキーステップとする合成法も報告されている²³⁻²⁷。著者らの研究室でも D-グリセルアルデヒドアセトニド (D-7) から不斉誘導反応で 19 と 21 の両者を合成している (スキーム 11)²⁸。ここでは、D-7 と 1-トリメチルシリルビニル金属との反応において、シン付加物あるいはアンチ付加物を高立体選択的に合成できる条件を見だし^{29,30} その反応をキーステップとして合成を

Scheme 9

Scheme 10

Scheme 11

行っている。

このように、Corey の中間体 19, 21 の合成に関しては、優れた方法が幾つも報告されている。しかし、19 と 21 との Wittig 反応の立体選択性が低いという問題は解決されておらず、どうしても最終段階で HPLC による分離を必要とする³¹⁾。

Corey らは上述した合成法を発表した後、分子内水酸基が関与したエポキシ環の開環反応を鍵反応とする高立体選択的な合成法を発表している (スキーム 12)³²⁾。彼らはまずエポキシアルコール 22 からホスホニウム塩 24 を調製し、続いて 19 との Wittig 反応を行ない鍵中間体 25 を合成している。そして 25 を含水メタノール中、炭酸カリウムで処理すると 25 のエステル基が加水分解されその後、スキーム 12 に示したメカニズムでエポキシ基が開環し LTB_4 が生成することを見いだしている。この反応で合成した LTB_4 の化学純度は 95% 以上であり優れた合成法と考えられる。しかし 25 に至るルートが長いという問題点が挙げられよう。

Nicolaou らは 6,7,14,15-テトラデヒドロ- LTB_4 31 を合成し、そのシス還元反応による LTB_4 の合成法を報告している (スキーム 13)³³⁾。即ち、ケトン 27 の不斉還元

で得られる 28 を 29 に誘導した後アルデヒド 30 との Wittig 反応を行ない 31 を合成している。つづいて Lindlar 触媒を用いて 31 をシス還元し LTB_4 に導いている。しかし、この方法にはいくつかの問題点がある。1 つには合成中間体 27 を不斉還元で合成しているため反応工程が短縮されるという長所はあるものの、28 の光学純度が若干低い (94% e.e.) ことであり、第 2 点は、31 のシス還元を選択的に行うためには反応の転化率を低く抑えなくてはならず、それゆえ、生成した LTB_4 メチルエステル 32 と原料 31 の厄介な分離をしなければならないことである。

これまで LTB_4 の合成法を 3 つ紹介してきた。これらの方法で化学合成した LTB_4 は生化学の研究分野でそれなりに役立ってきた。しかし、上述した LTB_4 の合成法には、反応工程が長いこと、また反応の立体選択性が低いために HPLC による単離精製を必要とするなどの問題がある。それ故、 LTB_4 は非常に高価となりこの分野の科学の進展の大きな障害となってきた。そこで当研究室ではこれらの LTB_4 合成の問題点を解決すべく新しい合成法の開発研究を開始した。著者らは前駆体として光学活性な γ 位にハロゲン原子を有するシスオレフィン 36

Scheme 12

Scheme 13

Scheme 14

ならびにトランスオレフィン 37 を考えた(スキーム 14)。そしてシスハライド 36 より合成されるアセチレン 34 とトランスハライド 37 とから鈴木反応³⁴⁾、即ち 34 のヒドロボレーションで調製したビニルボラン 35 と 37 との Pd 触媒下でのカップリング反応を用いて LTB₄ を合成することを計画した。

さて、 γ 位にハロゲン原子を有する化合物 36, 37 の合成法を調べてみると、この種の光学活性体(一般式 38, 39)の合成は以前から多数報告されているにもかか

わらず収率ならびに光学純度に関して満足できる方法は
わすかしがなく、特にシス体 38 の合成には多くの問題
があった。そこで我々は LTB₄ の合成を始めるにあたっ
て、まず光学活性なビニルハライド 38、39 の一般性の
ある合成法の開発を検討した。その結果、スキーム 15
および 16 に示す Sharpless 不斉エポキシ化反応を用い

る速度論的光学分割³⁵⁾をキーステップとする合成法が開発できた³⁶⁻³⁹⁾。この方法には次のような特長がある。1) γ 位にトリメチルシリル基を有するトランスアリルアルコール *dl*-40 の速度論的光学分割は通常の第二アリルアルコールよりはるかに効率的に進行し、光学純度がともに 99% e.e. 以上のアリルアルコール (*R*)-40 とエポキシアルコール 41 が同時に得られる³⁶⁾。2) ビニルシラン、

Scheme 15

Scheme 16

エポキシシランの反応特性を利用して目的とするビニルハライドのシス体 38 あるいはトランス体 39 を任意に合成できる³⁷⁾。3) γ 位にトリブチルスタニル基あるいはヨウ素原子を有するトランスアリルアルコール *dl*-42 もまたトリメチルシリル基を有するアリルアルコール *dl*-40 と同じく効率的に光学分割され、トランスハライド 39 の簡便な合成法となる^{38, 39)}。4) 光学分割の際、酒石酸ジイソプロピル (DIPT) の D 体と L 体を使い分けることによりビニルハライドの両エナンチオマーを任意に合成できる。

以上の結果を受けて我々はスキーム 17 に示すルートで LTB_4 の合成に成功した⁴⁰⁾。即ち、ラセミ体アルコール *dl*-43 の光学分割で得られた (*S*)-43 をスキーム 15 の方法でシス体のプロミド 36 に変換し、つづいてシリルアセチレンとカップリングさせて中間体 34 を合成した。もう一方の中間体 37 はラセミ体アルコール *dl*-44 の光学分割で得られる (*R*)-44 および 45 からスキーム 15 の反応で合成した。なお、45 の水酸基の立体配置は 37 のそれとは逆であるので途中光延反転を行っている。こ

して調製した 34 と 37 のヒドロボレーション反応を経由するカップリング反応(鈴木反応)は立体選択性高く進行し、95% 以上の化学純度の LTB_4 が収率良く合成できた。本法は立体選択性がきわめて高いため、 LTB_4 の精製は通常のカラムクロマトグラフィーで十分であり、それ故 1 g 以上の LTB_4 が容易に合成できる。この合成法は、 LTB_3 、 LTB_4 の ω 酸化代謝物である 20-ヒドロキシ- LTB_4 や 14,15-ジデヒドロ- LTB_4 さらには種々の LTB_4 類縁体の合成にも利用できる⁴¹⁾。なお、本法で合成した LTB_4 やその関連化合物は現在日産化学工業株式会社を通して入手可能となっている。

LTB_3 , X = OH, R = $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$
 20-OH- LTB_4 , X = OH, R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
 14,15-Didehydro- LTB_4 , X = OH, R = $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
 LTB_4 amide, X = NMe₂, R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
 LTB_4 analog, X = OH, R = $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-}n\text{-C}_8\text{H}_{17}$, CH_2OPh

5. HETE の合成

HETE は水酸基ならびに二重結合の位置の異なる monohydroxyeicosatetraenoic acid に対する総称であり、多くの場合、水酸基の立体配置は *S* 配置である。これらの HETE に共通している構造は 1-ヒドロキシ-2*E*,4*Z*-ペンタジエン骨格 46 であり、HETE を合成する際、こ

Scheme 18

の部分構造の立体選択的な不斉合成法の開発が重要なポイントである。46の水酸基はLTB₄の合成の場合と同様、糖からの誘導、相当するケトンの不斉還元、不斉誘導などの方法で導入されてきた。そしてこれらの方法で合成した光学活性な中間体からスキーム 18 に示した 3 通りの方法で 46 のジエン骨格が構築されている^{27, 42-57)}。いずれの方法を用いても HETE は高立体選択的に得られており、合成上の問題はないように思われる。ここでは紙面の都合上、それぞれの方法による HETE 合成の実例を 1 つずつ紹介するととどめる(スキーム 19⁴⁴⁾, 20⁵⁵⁾, 21⁵⁶⁾)。また乾癬部位から見いだされ注目されている R の立体配置を有する 12(R)-HETE⁵⁸⁾ も同様の方法で合成されている^{27, 49, 51)}。

Scheme 21

6. HPETE の合成

HPETE はアラキドン酸のリポキシゲナーゼカスケードの最初の代謝産物である。この化合物は不安定なヒドロペルオキシ基を有しているため、この基を合成の初期の段階で導入して行う合成法の報告はない。HETE の水酸基を脱離基に変え過酸化水素で置換して HPETE を合成する試みが行われているが、残念なことに大部分ラセミ化してしまう(スキーム 22)^{44, 52)}。HPETE のラセミ体

Scheme 19

Scheme 20

Scheme 22

を光学活性なビニルエーテルと反応させてペルオキシドのケタールのジアステレオマーに誘導したのち両者をカラムクロマトグラフィーで分離する合成法も報告されている⁵⁹⁾。

7. リポキシンの合成

1984年, Serhan らによって見いだされたリポキシシン A および B (LXA, LXB) には, オレフィンならびに水酸基の立体配置の異なる異性体があることが知られている。図1にはそれぞれの立体異性体の構造と Serhan らの命名法にしたがった名称が示してある^{60,61)}。また最近になって LXA の立体異性体, 6*Z*,11*E*-LXA が新しく見つかった⁶²⁾。

LX の合成では, まず光学活性なモノオールフラグメント

Fig. 1

Scheme 23

Scheme 24

Scheme 25

ントおよび *vic*-ジオールフラグメントを合成し、この2つの化合物を共役テトラエン構造を構築させながらカップリングさせることが基本戦略となっている⁶²⁻⁷²。このうちモノオール部分のユニットはLTB₄ならびにHETEのそれと共通であり、4, 5章を参照されたい。*vic*-ジオールフラグメントは糖から誘導する方法、あるいは香月・Sharpless 不斉エポキシ化反応を利用する方法により合成されている。これらの方法による合成例をスキーム23⁶⁵、24⁶⁸、25⁷²に示す。このうちスキーム25に示した著者らの方法の特色は、 σ 対称面を持つアルコール48の不斉エポキシ化反応がSiMe₃基があるためにきわめて効率良く進行すること、さらにこの反応生成物49から容易にビニルシリル基を有する *vic*-ジオール50が得ら

れることにある。このようにして得られた2つのユニットから共役テトラエン構造を構築する方法としては、Wittig 反応、アセチレンの還元、エポキシ基の開環反応

Scheme 26

Scheme 27

が用いられているが、いずれの構築法も立体選択性が低く、HPLCによる分離精製が必要であり今後の課題となっている(スキーム23, 24参照)。

8. DiHETE の合成

これまでいくつかのDiHETEが見つかったが、これらの代謝産物に特有な生理活性は未だ知られていない。DiHETEはLTB₄, HETE, LXと同じ部分構造を有しており、これらLTの合成に用いた中間体を組み合わせた合成法がいくつか報告されている⁷³⁻⁷⁵⁾。ここでは1例としてCoreyらによる5(S), 12(S)-DiHETEの合成を紹介する(スキーム26)^{73a)}。

9. ヘポキシリン, トリオキシリンの合成

12-HPETE由来の新しい化合物として最近ヘポキシリンやトリオキシリンが見いだされている。しかしこれらの化合物は水酸基の立体配置に起因するジアステレオマーの混合物であり、非酵素的に生じた化合物の可能性が指摘されている。構造決定を兼ねたこれらの化合物の全合成が最近いくつか報告されている⁷⁶⁻⁷⁸⁾。中でもスキーム27に示すFalckらによるトリオキシリンB₃の合成法は、2-deoxy-D-galactoseの水酸基の立体配置がそのまま使えること、また、残りの炭素鎖もWittig反応で容易に導入できるなどの特長を有する⁷⁸⁾。

(平成2年4月16日受理)

文 献

- 1) 参考書:
 - a) 山本尚三, 鹿取信編, “プロスタグランジン研究法(上, 下)”, 現代化学・増刊6, 7, 東京化学同人(1986)
 - b) 室田誠逸, 富岡玖夫編, “ロイコトリエンと病態”, 医学書院(1987)
 - c) 室田誠逸, 山本尚三編, “プロスタグランジン, 8. PGをめぐる新物質”, 東京化学同人(1988)
 - d) L.W. Chakrin, D.M. Bailey, eds., “The Leukotrienes, Chemistry and Biology”, Academic Press, New York, 1984
- 2) 総説:
 - a) 橋本俊一, 戸田正明, 有合化, 41, 221(1983)
 - b) E.J. Corey, D.A. Clark, A. Marfat, ref. 1d, Chapter 2, pp.13-101
 - c) J. Rokach, Y. Guindon, R.N. Young, J. Adams, J.G. Atkinson, “The Total Synthesis of Natural Products”, ed. by J. ApSimon, Wiley, New York, 1988, Vol.7, pp.141-273
 - 3) E.J. Corey, D.A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskowski, B. Samuelsson, S. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 1436 and 3663(1980)
 - 4a) J. Rokach, R. Zamboni, C.-K. Lau, Y. Guindon, *Tetrahedron Lett.*, 22, 2759(1981)
 - b) J. Rokach, C.-K. Lau, R. Zamboni, Y. Guindon, *ibid.*, 22, 2763(1981)
 - c) D.P. Marriott, J.R. Bantick, *ibid.*, 22, 3657(1981)
 - 5) N. Cohen, B.L. Banner, R.J. Lopresti, F. Wong, M. Rosenberger, Y.-Y. Liu, E. Thom, A.A. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 3661(1983)
 - 6) H. Maehr, A. Perrotta, J. Smallheer, *J. Org. Chem.*, 53, 832(1988)
 - 7a) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 5974(1980)
 - b) Y. Gao, R.M. Hanson, J.M. Klunder, S.Y. Ko, H. Masamune, K.B. Sharpless, *ibid.*, 109, 5765(1987)
 - 8a) B.E. Rossiter, T. Katsuki, K.B. Sharpless, *ibid.*, 103, 464(1981)
 - b) E.J. Corey, S. Hashimoto, A.E. Barton, *ibid.*, 103, 721(1981)
 - c) 2が収率良く(76-80%)合成できたという論文も発表されている: G.A. Tolstikov, M.S. Miftakhov, A.G. Tolstikov, E.T. Lesnikova, *Zh. Organicheskoi Khimii*, 19, 463(1983); M.S. Miftakhov, A.G. Tolstikov, G.A. Tolstikov, *ibid.*, 20, 678(1984)
 - d) L.N. Pridgen, S.C. Shilcrat, I. Lantos, *Tetrahedron Lett.*, 25, 2835(1984)
 - 9) J. Rokach, R.N. Young, M. Kakushima, *ibid.*, 22, 979(1981)
 - 10) Y. Kobayashi, Y. Kitano, T. Matsumoto, F. Sato, *ibid.*, 27, 4775(1986)
 - 11) E.J. Corey, J.O. Albright, *J. Org. Chem.*, 48, 2114(1983)
 - 12) I. Ernest, A.J. Main, R. Menassé, *Tetrahedron Lett.*, 23, 167(1982)
 - 13) S. Okuyama, S. Miyamoto, K. Shimoji, Y. Konishi, D. Fukushima, H. Niwa, Y. Arai, M. Toda, M. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 2453(1982)
 - 14a) E.J. Corey, A.E. Barton, D.A. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 4278(1980)
 - b) E.J. Corey, A.E. Barton, *Tetrahedron Lett.*, 23, 2351(1982)
 - c) E.J. Corey, D.A. Clark, A. Marfat, G. Goto, *ibid.*, 21, 3143(1980)
 - 15) R.A. Lewis, J.M. Drazen, K.F. Austen, D.A. Clark, E.J. Corey, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 96, 271(1980)
 - 16) F. Ellis, L.S. Mills, P.C. North, *Tetrahedron Lett.*, 23, 3735(1982)
 - 17) E.J. Corey, A. Marfat, G. Goto, F. Brion, *J. Am.*

- Chem. Soc.*, 102, 7984 (1980)
- 18) Y. Guindon, D. Delorme, C.K. Lau, R. Zamboni, *J. Org. Chem.*, 53, 267 (1988)
- 19) R. Zamboni, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, 23, 2631 (1982)
- 20) P. Pianetti, P. Rollin, J.R. Pougny, *ibid.*, 27, 5853 (1986)
- 21) A.V.R. Rao, E.R. Reddy, B.V. Joshi, J.S. Yadav, *ibid.*, 28, 6497 (1987)
- 22a) Y.L. Merrer, A. Duréault, C. Gravier, D. Languin, J.C. Depezay, *ibid.*, 26, 319 (1985)
- b) Y.L. Merrer, C. Gravier, D. Languin-Micas, J.C. Depezay, *ibid.*, 27, 4161 (1986)
- c) Y.L. Merrer, C. Gravier-Pelletier, D. Micas-Languin, F. Mestre, A. Duréault, J.-C. Depezay, *J. Org. Chem.*, 54, 2409 (1989)
- 23) C.-Q. Han, D. DiTullio, Y.-F. Wang, C.J. Sih, *ibid.*, 51, 1253 (1986)
- 24) C. Fuganti, S. Servi, C. Zirotti, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5285 (1983)
- 25) K. Nunn, P. Mosset, R. Grée, R.W. Saalfrank, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 1188 (1988)
- 26) L.S. Mills, P.C. North, *Tetrahedron Lett.*, 24, 409 (1983)
- 27) S.W. Djurić, J.M. Miyashiro, T.D. Penning, *ibid.*, 29, 3459 (1988)
- 28) S. Okamoto, T. Shimazaki, Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1352
- 29) F. Sato, Y. Kobayashi, O. Takahashi, T. Chiba, Y. Takeda, M. Kusakabe, *ibid.*, 1985, 1636
- 30) M. Kusakabe, F. Sato, *ibid.*, 1986, 989
- 31) K.F. Erhard, K.A. Razgaitis, P.E. Bender, *J. Chromatography*, 398, 360 (1987)
- 32) E.J. Corey, A. Marfat, J. Munroe, K.S. Kim, P.B. Hopkins, F. Brion, *Tetrahedron Lett.*, 22, 1077 (1981)
- 33) K.C. Nicolaou, R.E. Zipkin, R.E. Dolle, B.D. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 3548 (1984)
- 34) N. Miyauchi, K. Yamada, H. Sugimoto, A. Suzuki, *ibid.*, 107, 972 (1985)
- 35a) V.S. Martin, S.S. Woodard, Y. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K.B. Sharpless, *ibid.*, 103, 6237 (1981)
- b) M.G. Finn, K.B. Sharpless, "Asymmetric Synthesis", ed. by J.D. Morrison, Academic Press, New York, 1985, Vol.5, Chapter 8, pp.247-308
- c) B.E. Rossiter, *ibid.*, Vol.5, Chapter 7, pp.193-246
- 36a) Y. Kitano, T. Matsumoto, F. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1323
- b) Idem, *Tetrahedron*, 44, 4073 (1988)
- 37) S. Okamoto, T. Shimazaki, Y. Kobayashi, F. Sato, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2033 (1987)
- 38) Y. Kitano, T. Matsumoto, S. Okamoto, T. Shimazaki, Y. Kobayashi, F. Sato, *Chem. Lett.*, 1987, 1523
- 39) Y. Kitano, T. Matsumoto, T. Wakasa, S. Okamoto, T. Shimazaki, Y. Kobayashi, F. Sato, K. Miyaji, K. Arai, *Tetrahedron Lett.*, 28, 6351 (1987)
- 40) Y. Kobayashi, T. Shimazaki, F. Sato, *ibid.*, 28, 5849 (1987)
- 41) T. Shimazaki, Y. Kobayashi, F. Sato, T. Iwama, K. Shikada, *Prostaglandins*, 39, 459 (1990)
- 42) E.J. Corey, J. Kang, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4618 (1981)
- 43) G. Just, C. Luthe, P. Potvin, *Tetrahedron Lett.*, 23, 2285 (1982)
- 44) R. Zamboni, J. Rokach, *ibid.*, 24, 999 (1983)
- 45) G. Just, C. Luthe, M.T.P. Viet, *Can. J. Chem.*, 61, 712 (1983)
- 46) G. Just, Z.Y. Wang, *J. Org. Chem.*, 51, 4796 (1986)
- 47) Y. Leblanc, B.J. Fitzsimmons, J. Adams, F. Perez, J. Rokach, *ibid.*, 51, 789 (1986)
- 48) S. Manna, J. Viala, P. Yadagiri, J.R. Falck, *Tetrahedron Lett.*, 27, 2679 (1986)
- 49) P. Yadagiri, S. Lumin, P. Mosset, J. Capdevila, J.R. Falck, *ibid.*, 27, 6039 (1986)
- 50) B. O'Connor, G. Just, *J. Org. Chem.*, 52, 1801 (1987)
- 51) I.M. Taffer, R.E. Zipkin, *Tetrahedron Lett.*, 28, 6543 (1987)
- 52) R. Nagata, M. Kawakami, T. Matsuura, I. Saito, *ibid.*, 30, 2817 (1989)
- 53a) M. Sanier, Y.L. Merrer, B. Barbe, T. Koscielniak, J. Dumas, D. Micas-Languin, J.-C. Depezay, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 28, 614 (1989)
- b) M. Sanier, Y.L. Merrer, B. Barbe, T. Koscielniak, J.-C. Depezay, *Tetrahedron*, 45, 7317 (1989)
- 54) K.C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, E.M. Elisseou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1580
- 55) K.C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, I.M. Taffer, R.E. Zipkin, *Synthesis*, 1986, 344
- 56) E.J. Corey, H. Niwa, J. Knolle, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 1942 (1978)
- 57) S.W. Russell, H.J.J. Pabon, *J. Chem. Soc., Parkin I*, 1982, 545
- 58) P.M. Woollard, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 136, 169 (1986)
- 59) P. Dussault, N.A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6276 (1988)
- 60) C.N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, J. Morris, D.G. Wishka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 1983 (1986)

- 61a) C.N. Serhan, K.C. Nicolaou, S.E. Webber, C.A. Veale, S.-E. Dahlen, T.J. Puustinen, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.*, **261**, 16340 (1986)
- b) T. Puustinen, S.E. Webber, K.C. Nicolaou, J. Haeggström, C.N. Serhan, B. Samuelsson, *FEBS Lett.*, **207**, 127 (1986)
- 62) K.C. Nicolaou, B.E. Marron, C.A. Veale, S.E. Webber, C.N. Serhan, *J. Org. Chem.*, **54**, 5527 (1989)
- 63) J. Adams, B.J. Fitzsimmons, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4713 (1984)
- 64) K.C. Nicolaou, S.E. Webber, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 297
- 65) J. Adams, B.J. Fitzsimmons, Y. Girard, Y. Leblanc, J.F. Evans, J. Rokach, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 464 (1985)
- 66) Y. Leblanc, B. Fitzsimmons, J. Adams, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1399 (1985)
- 67) K.C. Nicolaou, C.A. Veale, S.E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7515 (1985)
- 68) K.C. Nicolaou, S.E. Webber, *Synthesis*, **1986**, 453
- 69) J. Morris, D.G. Wishka, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 803 (1986)
- 70) E.J. Corey, W. Su, *ibid.*, **26**, 281 (1985)
- 71) E.J. Corey, M.M. Mehrotra, W. Su, *ibid.*, **26**, 1919 (1985)
- 72) Y. Kobayashi, N. Kato, T. Shimazaki, F. Sato, *ibid.*, **29**, 6297 (1988)
- 73a) E.J. Corey, A. Marfat, B.C. Laguzza, *ibid.*, **22**, 3339 (1981)
- b) J. Adams, Y. Leblanc, J. Rokach, *ibid.*, **25**, 1227 (1984)
- c) J. Fitzsimmons, J. Rokach, *ibid.*, **25**, 3043 (1984)
- 74a) C. Kugel, J.-P. Lellouche, J.-P. Beaucourt, G. Niel, J.-P. Girard, J.-C. Rossi, *ibid.*, **30**, 4947 (1989)
- b) K.C. Nicolaou, J.Y. Ramphal, J.M. Palazon, R.A. Spanevello, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, 587 (1989)
- 75a) J.R. Falck, S. Manna, J. Capdevila, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5719 (1983)
- b) O. Radmark, C. Serhan, M. Hamberg, U. Lundberg, M.D. Ennis, G.L. Bundy, T.D. Oglesby, P.A. Aristoff, A.W. Harrison, G. Slomp, T.A. Scahill, G. Weissmann, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.*, **259**, 13011 (1984)
- 76) J.R. Falck, S. Manna, A.K. Siddhanta, J. Capdevila, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5715 (1983)
- 77) E.J. Corey, W. Su, *ibid.*, **25**, 5119 (1984)
- 78) S. Lumin, P. Yadagiri, J.R. Falck, *ibid.*, **29**, 4237 (1988)

会員増強運動にご協力を!!

本協会ではただいま会員増強運動を展開しております。お知り合いの友人・学生に是非ご入会をお勧め下さいますようお願い申し上げます。本協会の財政基盤は会費に大きく依存しています、あなたの行動が明日の協会を支えます。

なお、入会申込書は、本年度協会誌の毎号(但し6月号は除く)に綴込みのものをご使用下さい。また、事務局にご一報下されば直ちにお送りいたします。

事務局：社団法人 有機合成化学協会 会員係

〒106 東京都港区麻布台2-2-12 三貴ビル (電話 03-582-4293)