イソカルバサイクリンの合成研究

田 中 利 男*・黒 住 精 二**

Synthetic Studies of Isocarbacyclins

Toshio TANAKA* and Seizi KUROZUMI**

Studies on the synthesis of isocarbacyclin [9(*O*)-methano- $\Delta^{6(9a)}$ -prostaglandin I_1], a stable prostacyclin analogue, were carried out starting from bicyclic synthons which were prepared from a chiral 4-hydroxy-2-cyclopentenone *via* three-component coupling process. We elaborated several methodologies, which involved regioselective or regiospecific alkylation reactions by use of various transition metal catalysts: (1) regioselective alkylation of bicyclic allylic alcohol synthons with alkylolithium in the presence of copper (I) salt and aminophosphonium salt, (2) regiospecific alkylation of bicyclic carbonate synthons with bissulfone derivative in the presence of palladium catalyst, and (3) regioselective alkylation of bicyclic phosphate synthons with zinc-copper reagent. In addition, several deuterium- or tritium-labeled isocarbacyclin derivatives were also synthesized by the use of these methodologies.

Key words: Stable prostacyclin; Isocarbacyclin; 9(*O*)-Methano- $\Delta^{6(9a)}$ -prostaglandin I_1 ; [^3H]- or [^3H]-Labeled isocarbacyclins; Three-component coupling process; Reductive radical cyclization; Regioselective alkylation; Palladium-catalyzed alkylation; Zinc-copper reagent; [3,3]-Sigmatropic rearrangement.

1. はじめに

現在、プロスタグランジン(PG)の局所ホルモン(オータコイド)としての特異で強力な生理作用に着目して、天然の PGF_{2α}, PGE₂, PGE₁ などの医薬品化が、既に、達成されている。これらの天然 PG 類の医薬品化の努力が続いていた 1976 年に、Vane らによって、極めて強力な血小板凝集阻害と凝集塊解離作用および血管平滑筋弛緩作用を示す新しいタイプのプロスタサイクリン(プロスタグランジン I_2 ; PGI₂, 1)が発見された¹⁾。生理活性の強さに加えて、化学構造の特異性が注目され、直ちに

PGI₂ およびその類縁体の合成研究が始まった。類縁体の設計と合成の狙いは、PGI₂ の化学構造を特徴付けている環状エノールエーテル結合に起因する化学的不安定性の克服と生物活性の発現であった。PGI₂ は生理的 pH である pH 7.4 の水溶液中で半減期が数分と極めて不安定であるからである。そこで PGI₂ の環状エノールエーテル基を加水分解をうけにくい形にした安定化プロスタサイクリン誘導体の分子設計と合成の研究が国内外で精力的に行われた²⁾。第一の解決策は PGI₂ の化学的不安定性をもたらず環状エノールエーテル基の近傍に電子吸引性の置換基を導入して加水分解に対する抵抗性を増す試みであった。著者らもこの着想に基づいて、フェニルチオ基^{3a)}、水酸基^{3b)}、塩素原子^{3c, 3d)}、フッ素原子^{3e, 3f)} など^{3g)} の置換基を導入した誘導体の合成を報告している。これらの誘導体は、安定性は数百倍増し、生物活性も維持されたが、医薬品としての開発には至らなかった。第二の解決法はエノールエーテルそのものに化学変換を施す方法である。今までに合成された安定化プロスタサイクリン誘導体については成書や総説で詳しく紹介されているので参考にしていただきたい²⁾。

* 帝人(株)医薬岩国製造所医薬第一工場 ()
Iwakuni Pharmaceutical Factory, 1st Pharmaceutical Plant, Teijin Ltd. ()

** 帝人(株)医薬企画部 ()
Planning Department, Medical & Pharmaceutical group, Teijin Ltd. ()

Fig. 1

本稿で紹介するイソカルバサイクリン(3)は化学的安定化と生物活性の維持を図って創製されたプロスタサイクリン(PGI₂)誘導体の一つであり、池上・柴崎らによって初めて合成された⁴⁾。その生物活性は帝人生物医学研究所において確認され、天然 PGI₂ にはやや劣るが十分に強力であることが見出された⁴⁾。イソカルバサイクリンの化学構造はプロスタサイクリンの環状エノールエーテルの酸素原子がメチレン基で置換された誘導体であるカルバサイクリン⁵⁾(2)のエキソ二重結合の代わりにエンド二重結合を有する(+)-9(O)-methano- $\Delta^{6(9a)}$ -PGI₁の構造を持っている。本論文では、数多く報告されているイソカルバサイクリンの合成研究^{6,7)}の中で著者らが行った合成研究に的を絞り、実用的な合成法の開発に至る研究成果ならびに重水素およびトリチウム標識イソカルバサイクリン誘導体の合成について紹介したい。

2. 三成分連結反応によるプロスタグランジン合成

著者らはイソカルバサイクリンの合成研究に着手する以前より、光学活性シクロペンテン⁸⁾(4)を出発原料とし、プロスタグランジン骨格を構成する五員環部分と二つの側鎖部分の三成分を同一反応系内で立体特異的に一挙に結合させる三成分連結反応を鍵反応とする独創的な PG 骨格構築法の開拓研究を展開してきた。すなわち、光学活性シクロペンテン(4)に PG の ω 側鎖を有機銅リチウム反応剤として共役付加させて生成するエノラート中間体を種々の親電子剤で捕捉して PG 骨格を構築する方法である。この方法論によれば PG 命名法での 5, 6, 7 位が化学修飾された PG 骨格が合成され、天然 PG 誘導体や既知 PG 誘導体のみならず、従来の方法では合成できなかった新規な PG 誘導体の合成をも可能とする

Scheme 1 Syntheses of prostaglandins via three-component coupling reaction.

特長を有している⁹⁾。スキーム1(反応の矢印の上の数字は引用文献番号を示す。以下同じ)には三成分連結反応によって合成されたPG誘導体を、用いられたエノラート捕捉剤とともにまとめた^{3f,10)}。なお、エノラート捕捉剤としてはアシルハライド、ニトロオレフィン、アルデヒド、ハライドが用いられた。この方法論は名古屋大学理学部の野依教授のグループによってさらに精査、展開され、第二世代のPG合成法ともいふべき短段階合成法が完成されるに至っている¹¹⁾。この方法論が以下に述べる著者のイソカルバサイクリン合成法の開発の基礎となった。

3. イソカルバサイクリンの合成

3.1. イソカルバサイクリンの合成研究の技術的背景
前述したようにイソカルバサイクリンは池上・柴崎らに

よって初めて合成された化学的に安定なプロスタサイクリン誘導体⁴⁾であり、天然のプロスタサイクリンと同様の生物活性を有していることから、その臨床応用が期待されている化合物である。それ故に、その合成法は、特に日本を中心とした多くの合成化学者によって精力的に研究されており、種々のイソカルバサイクリン骨格構築法が開拓されている⁶⁾。これらの合成法は途中で経過する鍵中間体によって特徴付けられるので、スキーム2では現在までに報告されているイソカルバサイクリンのすべての合成法を、合成戦略とその鍵中間体を中心にまとめた。また、これらの合成法以外にもイソカルバサイクリン類縁体の合成法が報告されている⁷⁾(図2)。

3.2. ビシクロ[3.3.0]オクタン中間体の合成 著者らはイソカルバサイクリン骨格の構築法として2-メチレンビシクロ[3.3.0]オクタン(9a)を新しい鍵中間体

Scheme 2 Synthetic routes to isocarbacyclin.

Fig. 2

に選び、これに対して4炭素 α 側鎖導入法を検討した。この新しい中間体9aは、最初は、柴崎らのビシクロ[3.3.0]-2-オクテン中間体^{6f)}(7a)から安田・野崎らの方法¹²⁾に準拠してエポキシシメシラート(8)を経由して得られた¹³⁾。ビシクロオクテン中間体7aは2-アリルシクロペンタノン誘導体(6)から誘導される^{6f)}。この2-アリル中間体6を合成する方法として、光学活性シクロペンタノン誘導体4を出発物質として、上述の三成分連結反応を活用して合成した。そのひとつは、クロロ炭酸アリルをエノラート捕捉剤として用いた時の三成分成績体であるアリル β -ケトエステル(5)のパラジウム触媒による脱炭酸アリル化反応を経由する方法である¹⁰⁾。もうひとつは、ヨウ化アリルをエノラート捕捉剤として用いるエノラートの直接アリル化法である¹¹⁾(スキーム3)。

次に、2-メチレンビシクロ[3.3.0]オクタン中間体9

aの新しい合成ルートとして、 γ -エチニルアルデヒド(11)の還元的ラジカル環化反応を経由する方法を検討した。本ルートの基質11も同様に3-ヨード-1-トリメチルシリル-1-プロピンをエノラート捕捉剤とした三成分連結反応を経て得られた¹³⁾。三成分連結成績体(10)は、(1)カルボニル基のメチレン化、(2)メチレン基のヒドロボレーション反応、酸化、(3)脱トリメチルシリル化、(4)Swern酸化を経由して得られた¹³⁾。

γ -エチニルケトンの還元的ラジカル環化反応は、これまでに種々の報告があるが、 γ -エチニルアルデヒドの還元的ラジカル環化反応についてはあまり知られていなかった。著者らの方法¹³⁾により、 γ -エチニルアルデヒド11においても同様の還元的ラジカル環化反応を進行させることができ、本ルートによる2-メチレンビシクロ[3.3.0]オクタン中間体9aの合成が可能となった(スキーム4)。

Scheme 3 Synthesis of key intermediates.

Scheme 4 Synthesis of key intermediate.

従来、亜鉛を一電子還元剤として γ -エチルケトンと反応させると、高収率で還元的ラジカル環化反応が進行し、2-メチレンシクロペンタノールを与えることが知られている。この条件下(亜鉛/トリメチルシリクロリド/2,6-ルチジン)に γ -エチルアルデヒド 11 を反応させたところ、目的とした環化成績体 9a は 28% しか得られず、主生成物はアルデヒドのシリルエノールエーテルであった。次にリチウムとナフタレンから生成させたナフタレンアニオンラジカルを用いて γ -エチルアルデヒド 11 とプロトン源としての *n*-ブチルアルコールの共存下に反応させると、環化成績体 9a が 62% の収率で得られたが、同時に塩基性条件下でのホルミル基の α 位の異性化も進行することが判った。ヨウ化サマリウムは適度な還元力を有する均一系の一電子還元剤であるとともに、リチウムなどのアルカリ金属と比較して、系内の塩基性を低く抑えることができる。そこで、 γ -エチルアルデヒド 11 の環化反応にヨウ化サマリウムを使用したところ、71% の収率で環化成績体 9a が得られた。この場合の副生成物はアルデヒドが還元されたアルコール体とビナールカップリング体であった。またトリエチルアミンの存在下に γ -エチルアルデヒド 11 を照射すると同様の環化反応が進行し、環化成績体 9a が約 60% の収率で得られた。この場合の副生成物はアルデヒドの α 位の異性体であった。いずれの場合も得られた環化成績体 9a のビシクロ環上の第二級アルコールの立体構造は *S* 体と *R* 体の混合物であり、*S* の異性体の方が主生成物として与えられる。生成物の立体構造は、単離した各異性体をベンゾエート体に通じ、その CD スペクトルを測定することにより決定された¹³⁾。なお、この環化成績体 9a を出発原料としてイソカルバサイクリン骨格を構築する時は、両方の立体異性体とも利用でき、最終的にこの第二級アルコールに起因する立体化学は消失するので、立体異性体の混合物のまま使用される。こうして得られた 2-メチレンビシクロ[3.3.0]オクタン中間体 9a に 4 炭素 α 側鎖を導入する方法論について後述するいくつかの方法を検討した。検討した方法の着眼ポイントは、炭素-炭素結合生成反応の際にイソカルバサイクリン骨格を高位置選択的に得ることと、エンド二重結合を有する生成物のイソカルバサイクリンのエキソ二重結合を有するカルバサイクリンへの異性化を抑制することである(図 3)。

3.3. アミノホスホニウム塩を用いるアルキル化反応
柴崎らはビシクロ[3.3.0]-2-オクテン 7a を出発基質として 4 炭素 α 側鎖導入法によりイソカルバサイクリン骨格を構築する方法を研究し、報告している^{6f, 6i)}。

Fig. 3

このアルコール 7a から得られる臭化物 7b に対して、3-ブテニル基を有するリチウム反応剤、グリニャール反応剤、銅リチウム反応剤などの有機金属反応剤を反応させる 4 炭素 α 側鎖導入法では、3-ブテニル基導入に際しての位置選択性は必ずしも高くない。アルコール 7a から得られるアセテート 7c に 3-ブテニルリチウムから導かれるギルマン反応剤を反応させると、この時は、収率 93%、位置選択率 27:1 でイソカルバサイクリン骨格が構築されている。3-ブテニル基の代わりに末端がオルトエステルとして保護されたブタノエート側鎖を有する有機リチウム化合物(12)を用いる臭化物 7b に対する 4 炭素 α 側鎖導入反応も報告されているが、アルキル化収率は低い¹⁴⁾。著者らは上述の新しい鍵中間体 9a からの直接的な 4 炭素 α 側鎖導入法を開拓するために前述のリチオ化オルトエステル側鎖 12 を用いた求核置換反応の検討を行った¹³⁾。村橋らの方法^{15a)}に従って、鍵中間体のビシクロアルコール 9a を *n*-ブチルリチウムとヨウ化第一銅で処理した後、リチオ化オルトエステル側鎖 12(1.2 等量)を加え、さらに *N*-メチルフェニルアミノトリブチルホスホニウムヨージド¹⁶⁾を加えて反応させることにより、99% 以上の位置選択率でアリルアルコール官能基の γ 位がアルキル化され、目的のイソカルバサイクリン骨格を持つ γ -アルキル化成績体(13a)が収率 82% で得られた。なお、位置選択性の評価はオルトエステル基を酸触媒で処理して得られたジオールエステル(14a, 14b)を HPLC で分析することにより行った。

一方、比較に用いたビシクロ[3.3.0]-2-オクテン 7a を、同様に村橋らの方法^{15b)}に従って *n*-ブチルリチウムとヨウ化第一銅、次いで、リチオ化オルトエステル側鎖 12(3 等量)で処理した後、*N*-メチルフェニルアミノトリブチルホスホニウムヨージド¹⁶⁾を加えて反応さ

せると、この場合は α 位選択的にアルキル化が進行し、イソカルバサイクリン骨格を持つ α -アルキル化成績体 13a が 99% の位置選択率で得られた。いずれの出発原料 7a, 9a を用いても反応の位置選択性は、村橋¹⁵⁾らや Goering¹⁷⁾らの報告にあるように、用いたリチオ化オルトエステル側鎖 12 の量とアミノホスホニウム塩の種類により高位置選択的に制御することができ、イソカルバサイクリン骨格が構築されることが判った。得られたジオールエステルは加水分解と脱保護反応を経てイソカルバサイクリン 2 に導かれた(スキーム 5)。

3.4. パラジウム触媒を用いるアルキル化反応 ビシクロ[3.3.0]-2-オクテン中間体 7a から導かれる二つの誘導体 9e および 7f に対するアルキル化反応はイソカルバサイクリン骨格合成法の新しいルート¹⁸⁾である。メチレンビシクロ[3.3.0]オクタン中間体 9e は中間体 7a にトリエチルアミンの存在下に塩化ベンゼンスルフェニルを反応させて得られる Evans-Mislow 転位成績体¹⁹⁾をメタクロロ過安息香酸で酸化することによって収率 62% で合成された(スキーム 6)。こうして得られた 9e を *n*-ブチルリチウムで処理した後、4-ヨードブタン酸メチル 15 でアルキル化したところ、収率 76% でアルキル化体を得られた。このアルキル化反応では、 γ -アルキル化体(16a)と α -アルキル化体(16b)との生成比は 1:3 であり、目的のイソカルバサイクリン骨格を有

する生成物 16a は副生成物であった。イソカルバサイクリン誘導体 16a は Julia らの方法²⁰⁾に準拠して容易に脱スルホン化することができ(収率 37%)、イソカルバサイクリンに誘導された¹⁸⁾。一方、もうひとつのビシクロ[3.3.0]-2-オクテン中間体 7f は中間体 7a から導かれるアセテート 7c と *p*-トルエンスルホン酸ナトリウムとテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム触媒の存在下に反応させることによって合成された²¹⁾。得られた 7f を同様に *n*-ブチルリチウムで処理した後、4-ヨードブタン酸メチル 15 でアルキル化すると、収率 96% で α -アルキル化体(17)のみが選択的に得られた。しかし、得られた α -アルキル化体 17 からの脱スルホン化反応²²⁾では目的とするイソカルバサイクリン誘導体(18a)が選択的に得られず、二重結合が異性化した生成物(18b)が常に付随し、その生成比は約 1:2 であった¹⁸⁾(スキーム 6)。

そこで、この二重結合の異性化を抑制するために、ホモアリリックなスルホン中間体(20)を設計し、その合成法を検討した。アルキル化反応剤は 4-ビス(フェニルスルホニル)ブタン酸メチル²³⁾(19)である。ビススルホンエステル 19 を水素化ナトリウムで処理した 19 のナトリウム塩とアリルアセテート体²⁴⁾9c、もしくは 19 とアリルカーボネート体²⁵⁾9d を 0 価のパラジウム触媒(2.5 モル%)の存在下に反応させると、それぞれ、収率 92% で

Scheme 5

Scheme 6

Scheme 7

γ -アルキル化生成体(20)が単一生成物として得られた。このアルキル化生成物 20 は、ナトリウムアマルガム^{22a)}あるいはメタノール中マグネシウム²⁶⁾で反応させることにより、脱スルホン化された生成物(21)が、それぞれ、収率 86% で得られ、二重結合の異性化は全く認められなかった。このものは通常の方法により脱保護、加水分解反応を経て、イソカルバサイクリン 3 へと導かれた。全く同様にして、アリルアセテート 7c とアリルカーボネート 7d から、それぞれ、86% と 93% で同様の単一生成物 20 が得られた(スキーム 7)。この結果は中間体 9c および 9d、ならびに 7c および 7d から、パラジウム触媒の存在下に、全く同一の π -アリルパラジ

ウム活性種が生成し、位置特異的なアルキル化反応が進行しているものと推定された。

このパラジウム触媒存在下のアルキル化反応はイソカルバサイクリンの代謝物²⁷⁾の標品合成にも活用された。すなわち、 α -ジノルイソカルバサイクリンの合成である。アリルカーボネート体 7d にフェニルスルホニル酢酸メチル(22)を同じくパラジウム触媒の存在下に反応させると、収率 95% で位置特異的にアルキル化が起こった生成物(23)が得られた。このものを、同じく、メタノール中マグネシウムで脱スルホン化すると、 α -ジノルイソカルバサイクリン誘導体(24)が得られた(スキーム 8)。

3.5. 亜鉛-銅反応剤を用いるアルキル化反応 前述のアミノホスホニウム塩を用いるアルキル化法やパラジウム触媒を用いるアルキル化法によるイソカルバサイクリンの製造法では、用いる有機金属反応剤に対してオルトエステル基のような保護基やジスルホン基のような補助基で導入側鎖を修飾して実施され、最終目的物を得るためには余分な脱保護反応が必要とされる。そこで、より直截的なイソカルバサイクリンの合成法を開拓する目的で、エステル基を有したまま調製できる有機金属化合物である有機亜鉛化合物²⁸⁾に着目した。まず最初にメチレンビスクロ[3.3.0]オクタン中間体9aを

-トルエンスルホン酸クロリドと4-ジメチルアミノピリジンの存在下に反応させて得られる塩化物9gと4-ヨードブタン酸メチルからKnochelらの方法²⁹⁾に従って調製される有機亜鉛化合物を4炭素 α 側鎖源としてシアン化第一銅と塩化リチウムの存在下に反応させたところ、収率94%で目的とする γ -アルキル化生成物が得られた。このアルキル化体を脱シリル化して得られるジオール体をHPLC分析することにより、イソカルバサイクリン骨格を有する γ -アルキル化体21と α -アルキル化体(25)との生成比は97:3であると算定された。しかし、この方

法ではアルコール体9aから塩化物9gへの変換効率が悪く、しかも得られる塩化物は純粋な形で単離できないほど不安定であり、実用性に欠けるものであった。一方、同様なアルキル化反応条件下で、アリリック異性体7gからは、収率が95%、21と25の生成比が18:82でアルキル化が進行し、このアルキル化反応は γ 位配向性であることが判った³⁰⁾(スキーム9)。

次に塩化物の代わりにトシレート中間体9fを基質とする有機亜鉛化合物でのアルキル化反応を試みた。アルコール中間体9aを、*p*-トルエンスルホン酸クロリドと4-ジメチルアミノピリジンを用いた前述のクロル化反応を低温で行うと、系内にはトシレート体9fが若干の塩化物9gと7gを含んだ形で得られる。これを単離することなく、続いて有機亜鉛化合物を加えて反応させると、収率75%で γ -アルキル化体が得られたが、21と25の生成比は90:10となり、21の生成は減少傾向を示した³⁰⁾(スキーム10)。

そこで、安定で入手容易な基質としてホスフェート誘導体をデザインし、合成したところ、安定なジアルキルホスフェート中間体が収率良く単離できた。こうして得られたジエチルホスフェート中間体(9i, R体:S体=

Scheme 10

3:1)とヨウ化3-メトキシカルボニルプロピル亜鉛を第一銅塩と2等量の塩化リチウムの存在下にテトラヒドロフラン中で0°Cから室温付近で数時間反応すると、収率94%から97%で γ -アルキル化反応が進行し、ほぼ100%近い位置選択性をもって目的とする生成物21が得られることが判った³¹⁾。ジエチルホスフェート9iはR異性体とS異性体の混合物であるので、それを構成する各々の異性体を別途に合成し、同一の反応条件下でアルキル化したところ、両異性体とも高い γ 位選択性(98.3~100%)を示し、収率も大差がなかった³⁰⁾(96~100%)(表1)。ここでは、第一銅塩の陰イオンの種類に関係なくほぼ同様の γ/α 生成比を示し、Goeringらが第一銅塩触媒下のグリニャール反応剤のアリルエステル系でのアルキル化反応の研究で報告³²⁾しているようなシアニドイオンとハライドイオンとの違いによる γ/α 生成比の逆転効果はこの系では認められなかった。ジフェニルホスフェート(9j)でも同様の反応結果を与えるが、カーボネート(9d)では反応性がやや減少し、エステル誘導体(9c, 9k)ではアルキル化は全く進行しなかった。アリリック異性体7iを基質とした場合でも同様の S_N2' の反応性を示し、 γ -アルキル化体が主生成物として得られるが、その位置選択性はかなり低下していた³⁰⁾。その理由としては、エキソメチレンホスフェート9iに比

べて、エンドオレフィンホスフェート7iはその立体的な要因による亜鉛-銅反応剤による攻撃の受け難さとホスフェート基の脱離のし難さの両効果によるものと推定された(スキーム11)。

Table 1 Alkylation of phosphates and esters with zinc-copper reagents.

Run	Substrate	CuX	Yield (%)	Product ratio* (21 : 25)
1	9i	CuCN	95%	98.7 : 1.3
2	9i	CuI	94%	99.3 : 0.7
3	9i	CuBr	97%	99.8 : 0.2
4	9i	CuCl	97%	99.7 : 0.3
5	9j	CuCl	94%	98.3 : 1.7
6	9d	CuCl	68%	96.8 : 3.2
7	7i	CuCl	42%	16.8 : 83.2
8	7i	CuCl	86%	12.7 : 87.3
9	26a	CuCl	90%	96.4 : 3.6
10	26b	CuCl	95%	98.4 : 1.6
11	26c	CuCl	95%	98.4 : 1.6
12	27a	CuCl	84%	15.8 : 84.2
13	27b	CuCl	95%	14.0 : 86.0
14	27c	CuCl	96%	11.9 : 88.1

*Product ratio determined by HPLC measurement of desilylated mixture of 21 and 25.

Scheme 11

ホスフェートを基質として用いるアルキル化反応において、脱離基であるホスフェート基と亜鉛-銅反応剤との相互作用を検証するために、硫黄原子を含有したホスフェート基を有する誘導体に対するアルキル化反応について検討した。ジエチルおよびジメチルクロロチオホスフェートを用いてアリールアルコール中間体 **9a** および **7a** に反応させると、収率良く対応するチオホスフェート誘導体 (**26a**, **26b**, および **27c**) が得られた。チオホスフェート **26a** を合成する際にチオホスフェートが 1,3 転位したチオールホスフェート体 **27a** が数% 得られることを確認したので、チオホスフェートの 1,3 転位条件³³⁾ を種々検討したところ、単にトルエン中で加熱することにより、収率良く対応するチオールホスフェート体 (**27a**, **27b**, および **26c**) を得ることができた (スキーム 12)。

得られた 6 種類の含硫黄ホスフェート類を亜鉛-銅反応剤と同様に反応させると、メチレンビスクロオクタン型の含硫黄ホスフェート類 **26a**, **26b**, **26c** からは高い γ 位選択性をもって高収率でイソカルバサイクリン骨格が構築され、ビスクロオクテン型の含硫黄ホスフェート類 **27a**, **27b**, **27c** からの γ 位選択性は、それよりやや

低めであった (表 1)。この結果は、含硫黄ホスフェート誘導体の反応性が、通常のホスフェート誘導体と大差がないことを示している。従って、このチオホスフェート-チオールホスフェート転位の開拓によってメチレンビスクロオクタン型の中間体とビスクロオクテン型の中間体とは亜鉛-銅反応剤に対しては等価の鍵中間体となり、メチレンビスクロオクタン誘導体 **7a** からビスクロオクテン誘導体 **9a** から亜鉛-銅反応剤による同様な高位置選択的なアルキル化反応によって、短段階で効率的にイソカルバサイクリン骨格ができる道が開かれた。

3.6. 6-トシルヒドラゾノ誘導体の環化による方法

ニトロオレフィンをエノラート捕捉剤として用いる三成分連結反応^{10d, 10e}によって得られる 6-オキソ PGE₁ 誘導体 (**28**) または 2-アルキニルハライドをエノラート捕捉剤として用いる三成分連結反応^{11b}によって得られる 5,6-デヒドロ PGE₂ 誘導体 (**29**) は 6-オキソ-9-ヒドロキシメチル体 (**30**) を経て、6-トシルヒドラゾン体 (**31**) へと誘導できる。これを奥らの方法に従い³⁴⁾、ジエチレングリコールジメチルエーテル中で水素化カリウムの存在下に加熱すると、一挙に分子内環化、脱シリル化、加水分解が起こり、イソカルバサイクリン **3** が生成した³⁵⁾ (ス

Scheme 12

Scheme 13

3

キーム13)。しかし、この方法は収率が低く、反応の再現性にも乏しいものであった。

4. 標識イソカルバサイクリン誘導体の合成

生体に投与されたイソカルバサイクリン誘導体(32 および 33)の生体内での動態の研究や代謝物の検索ならびに血中濃度の測定などの研究のためには種々の重水素およびトリチウム標識イソカルバサイクリン誘導体が必要になる。そこで、図4に示す三種類の重水素標識イソカルバサイクリン誘導体(34, 35, および 36)と四種類のトリチウム標識イソカルバサイクリン誘導体(37, 38, 39, および 40)をデザインし、合成した。

4.1. 重水素標識イソカルバサイクリン誘導体の合成

代謝物の検索に用いる重水素標識化合物のラベル原子の

標識位置としては、生体内での代謝により標識化合物から重水素原子が脱離しにくい位置に標識されていることが好ましい。この目的に合致した化合物として[5,13,14- ^3H]イソカルバサイクリン誘導体 34 が設計され、合成された³⁶⁾。

重水素標識体 34 はスキーム14に示した合成ルートによって合成された。3個の重水素原子の導入には、重水、ジボラン- d_6 、重水素化ホウ素ナトリウムが用いられた。ラセミ体のアセチレンアルコール誘導体(41)を出発原料とし、アセチレンプロトンに99.95アトム%の重水を用いて重水素置換し、モノ重水素化体(42)とした。次いで、98アトム%の重水素化ホウ素ナトリウムを用いて発生させた重水素ジボランによるデューテロボレーション反応を経て、ジ重水素化ヨウ化ビニル(43)に導いた。これ

Fig. 4

a, $^t\text{BuLi}$, D_2O ; b, 2-methyl-2-butene / B_2D_6 , $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{O}$, I_2 (NaOH); c, $^t\text{BuLi}$, 1-pentynylcopper(I) / $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}$, **4**, then Ph_3SnCl , allyl iodide; d, CH_2Br_2 / Zn / TiCl_4 ; e, 9-BBN, H_2O_2 (NaOH); f, $(\text{COCl})_2$ / DMSO, Et_3N , $(\text{PhCH}_2)_2\text{NH}_2^+\text{OCOCF}_3$; g, NaBD_4 ; h, ClCOOMe (pyridine); i, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ / $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$, **19**; j, Mg (MeOH); k, $^t\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$, then HPLC separation

Scheme 14

を用いて、ヨウ化アリルを捕捉剤とする三成分連結反応を行い^{11b)}、以下、前述の方法により、メチレン化、ハイドロボレーション、Swern 酸化、環化反応によりビシクロオクテンアルデヒド中間体(44)に変換した。このアルデヒド中間体を同じく 98 アトム%の重水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、トリ重水素化体(45)とした。これを炭酸エステル誘導体とした後、パラジウム触媒の存在下にビススルホンエステル側鎖 19 と反応させてイソカルバサイクリン骨格(46)を合成し、続いて、脱スルホン化反応、脱保護反応、異性体分離を経て目的とする [5,13,14-²H₃]イソカルバサイクリンのメチルエステル体(47)の合成が達成された。得られたトリ重水素標識体の重水素含量は、マスマスペクトル分析では、*d* 1 体、*d* 2 体、*d* 3 体が 1 %, 12 %, 87 % であった。

一方、薬物の血中濃度の測定法のひとつとして GC-MS 法を用いる方法がある。本法における内部標準物質としての重水素標識体は数個の重水素原子を含有していることが望ましい。この目的に合う誘導体として 6 個の重水素原子でラベルされた [2,2,3,3,4,4-²H₆] 標識化合物 35, 36 が設計され、合成された³⁶⁾。合成ルートをスキーム 15 に示した。重水素でラベルされた α 側鎖ユニットは 99.5 アトム% のパーデューテロテトラヒドロフランを前駆体として用い、触媒量の塩化亜鉛の存在

下に臭化アセチルと反応させて酢酸 4-プロモパーデューテロブチルとし、脱アセチル化して 4-プロモパーデューテロブチルアルコールとした。この重水素化アルコールをテトラヒドロピラニルエーテル化して重水素化前駆体(48)とし、これを導入側鎖として、前述のアミノホスホニウム塩を用いるイソカルバサイクリンの合成法に準拠してメチレンビシクロオクタン中間体 9a に *N*-メチルフェニルアミノトリブチルホスホニウムヨードの存在下にアルキル化してイソカルバサイクリン骨格(51)を合成した。以下、脱シリル化、アセチル化、脱テトラヒドロピラニル化、酸化、加水分解、エステル化を経て 6 個の重水素原子を含むイソカルバサイクリン(35)が合成された。この方法によって得られた生成物の重水素含量をエステル体のマスマスペクトルにより分析すると、*d* 4, *d* 5, *d* 6 の比は 1 %, 4 %, 95 % であることが判った。同様に、もうひとつの重水素化イソカルバサイクリン誘導体 36 は上記の 4-プロモパーデューテロブチルアルコールを Jones 酸化、エステル化、ヨウ素化してヨードエステル体(49)に導き、これから亜鉛反応剤を調製して、前述の方法に従って塩化第一銅の存在下に、メチレンビシクロオクタン中間体(50)から系内で誘導されたトシレート中間体と反応させてアルキル化を行った。その結果、79% の γ 位選択性でイソカルバサイク

Scheme 15

リン骨格が得られ、以下、脱シリル化、加水分解反応を経て、6重水素標識イソカルバサイクリン誘導体 36 が合成された。重水素化率は同様に *d*4, *d*5, *d*6 が 1%, 4%, 95% であった。

4.2. トリチウム標識イソカルバサイクリン誘導体の合成 イソカルバサイクリン投与時のイソカルバサイクリンの体内動態の検索には放射性同位元素でラベルされた標識化合物をトレーサーとして用いて行われる。この場合もラベル位置は難代謝性部位である必要がある。イソカルバサイクリン誘導体の場合には 11 β -トリチウム標識体が設計され、2種類の[11 β - 3 H]ラベル体 37, 38 が合成された³⁷⁾。イソカルバサイクリン 32 の部分的なシリル化またはイソカルバサイクリンのジシリルエーテル誘導体(53)の部分的な脱保護反応によって 15 位のみがシリル基で保護された誘導体(54, 55)を合成し、これをピリジニウムクロクロメートで酸化することによりラベル化の前駆物質である 11-オキソ体(56, 57)を得た(収率 71~82%)。このものをジエチレングリコールジメチルエーテルとイソプロピルアルコール中で塩化セリウムの存在下にトリチウム化ホウ素ナトリウム(55 Ci/mmol)で 11 位のカルボニル基を立体選択的に還元することにより目的とする 11 β -トリチウムラベル体を得、脱保護によりイソカルバサイクリンのエステル体(58, 59)を合成した。これらを加水分解することによりカルボン酸 37, 38 に導かれた。得られたトリチウムラ

ベル体の比放射活性は、それぞれ、18.4 と 17.7 Ci/mmol であった(スキーム 16)。

標識化合物の比放射活性が高ければ高いほどトレーサー実験の精度は高くなる。特にラジオイムノアッセイにおいてはこの効果は大きい。この目的のための高比放射活性標識体として、 ω 側鎖上に 2 つのトリチウム原子を有した[17,18- 3 H₂]標識体 39 と[19,20- 3 H₂]標識体 40 がデザインされ、合成された³⁸⁾。ピシクロオクテンアルデヒド(60)を出発原料として、還元、炭酸エステル化してアリルカーボネート体(61)とし、次いで、パラジウム触媒によるアルキル化反応と脱スルホン化により α 側鎖部分を構築した。その後、脱シリル化、酸化により鍵中間体(63)とし、これに、それぞれ、シスの二重結合を持った ω 側鎖ユニット(64, 65)をホスフェート反応剤にして導入してイソカルバサイクリン骨格を構築し、これらを(S)-(-)-ビナフトールで修飾された水素化リチウムアルミニウムを用いての不斉還元反応と、続く脱保護反応によりトリチウム導入の前駆体としての Δ^{17} -および Δ^{19} -シスオレフィン誘導体(66, 67)を合成した(スキーム 17)。このものをトリチウムガス下でロジウム(I)テトラキストリフェニルホスフィン触媒の存在下に接触還元して³⁹⁾、 ω 側鎖上にトリチウム原子が二個導入された高比放射活性標識体(68, 69)が合成された。得られたジトリチウム標識体 68, 69 の比放射活性は 36.7 と 50.0 Ci/mmol とモノトリチウム標識体 58, 59 の倍以上

Scheme 16

Scheme 17

Scheme 18

の比放射活性を有し、それぞれ、ラジオイムノアッセイの内部標準物質として使用された。両エステル誘導体は、加水分解によりカルボン酸誘導体 **39**, **40** に誘導された。なお、 ω 側鎖ユニット **65** はスキーム 18 に示す方法により容易に得ることができた⁴⁰⁾。ジオール(**70**)を部分酸化して環状ヘミアセタール(**71**)とし、Wittig 反応により若干のトランスオレフィンを含むシスオレフィン(**72**)を得た。これを Jones 酸化とエステル化反応によりエステル体(**73**)とした後、ホスフェート反応剤に誘導して ω 側鎖ユニット(**65**)を合成し、上記の合成プロセスに使用した。

5. おわりに

以上、安定化プロスタサイクリンのひとつであるイソ

カルバサイクリンの実用的な合成法の開拓に関する著者らの研究成果を述べた。ここで述べたイソカルバサイクリンの合成法は光学活性五員環を出発原料とする三成分連結反応と独自の鍵中間体の創製およびその中間体に対する種々の有機金属反応剤による位置選択的なアルキル化反応の開拓により達成された。この研究により生み出された新規合成法は、重水素およびトリチウムで標識されたラベル化合物の合成にも駆使され、威力を発揮した。現在、イソカルバサイクリンは臨床開発が進行中であるが、その中で、有機合成化学が果している役割の一端として化合物の量的確保につながる合成法の開発と代謝などの研究に必要な標識体の合成について紹介した。「創薬」は生化学、薬理学、製剤学、毒性学、薬物動態学、臨床医学などの薬学、医学の各分野の学際的な協力のも

とに成し遂げられることは言うまでもないが、精密有機合成化学も創薬の大きな起動力のひとつとなっている。化学物質の医薬品化は科学的な論理構築とその実証にかかっており、その道は長く、険しい。しかし、それが成功した暁には、社会的にも有意義な貢献をすることにもなり、それに従事した研究者の充実感は極めて大きい。本論文からこのような一面を読みとっていただけたら望外の喜びである。

最後に、本研究は筆者らの他に、多くの共同研究者(引用文献に記載)の参画により成し遂げられたものであります。また、本研究の遂行にあたり、名古屋大学理学部野依教授、鈴木助教授(現名古屋大学化学測定機器センター助教授)、帝京大学薬学部池上教授、北海道大学薬学部柴崎教授(現東京大学薬学部)を始め、多くの方々にご指導していただきました。ここに深甚の謝意を表します。

(平成3年10月9日受理)

文 献

- 1a) "Prostacyclin," ed. by J.R. Vane, S. Bergström, Raven Press, New York, 1979
- b) J.R. Vane, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **22**, 741 (1983)
- 2a) 酒井 浄, プロスタグランジンと関連生理活性物質, 寺島孜朗, 酒井 浄, 山本尚三著, 講談社, 東京, 1981, p.265-281
- b) W. Bartmann, G. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 751 (1982)
- c) R.F. Newton, S.M. Roberts, *Synthesis*, **1984**, 449
- d) R.C. Nickolson, M.H. Town, H. Vorbrüggen, *Medicinal Research Reviews*, **5**, 1 (1985)
- e) P.A. Aristoff, "Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research," Vol.14, ed. by J.E. Pike, D.R. Morton, Jr., Raven Press, New York, 1985, p.309-392
- f) 伊関克彦, 柴崎正勝, 講座プロスタグランジン7, 医薬品, 山本尚三, 室田誠逸編, 東京化学同人, 東京, 1988, p.115-128
- 3a) T. Toru, K. Watanabe, T. Oba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, S. Kurozumi, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2539 (1980)
- b) K. Bannai, T. Toru, T. Oba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, S. Kurozumi, *ibid.*, **22**, 1417 (1981)
- c) K. Bannai, T. Toru, T. Oba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, A. Hazato, S. Kurozumi, *ibid.*, **23**, 3707 (1982)
- d) *Idem*, *Tetrahedron*, **42**, 6735 (1986)
- e) *Idem*, *ibid.*, **39**, 3807 (1983)
- f) S. Sugiura, T. Toru, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, K. Bannai, K. Manabe, S. Kurozumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1248 (1984)
- g) K. Bannai, T. Toru, A. Hazato, T. Oba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, S. Kurozumi, *ibid.*, **30**, 1102 (1982)
- 4) M. Shibasaki, Y. Torisawa, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3493 (1983)
- 5a) 柴崎正勝, 袖岡幹子, 有合化, **43**, 877 (1985)
- b) M. Sodeoka, Y. Ogawa, Y. Kirio, M. Shibasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 309 (1991)
- 6a) M. Shibasaki, H. Fukasawa, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3487 (1983)
- b) Y. Ogawa, M. Shibasaki, *ibid.*, **25**, 1067 (1984)
- c) M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Chem. Lett.*, **1984**, 579
- d) Y. Torisawa, H. Okabe, M. Shibasaki, S. Ikegami, *ibid.*, **1984**, 1069
- e) K. Koyama, K. Kojima, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2866 (1984)
- f) T. Mase, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5087 (1984)
- g) Y. Torisawa, H. Okabe, S. Ikegami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1602
- h) Y. Nagao, T. Nakamura, M. Kume, M. Ochiai, K. Fuji, E. Fujita, *ibid.*, **1987**, 269
- i) S. Hashimoto, T. Shinoda, Y. Shimada, T. Honda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 637 (1987)
- j) M. Suzuki, H. Koyano, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **52**, 5583 (1987)
- k) S. Hashimoto, T. Shinoda, S. Ikegami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1137
- l) M. Sodeoka, Y. Ogawa, T. Mase, M. Shibasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 586 (1989)
- m) H. Hemmerle, H.-J. Gais, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, 349 (1989)
- n) S. Hashimoto, S. Kase, T. Shinoda, S. Ikegami, *Chem. Lett.*, **1989**, 1063
- o) S. Hashimoto, Y. Miyazaki, T. Shinoda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7195 (1989)
- p) T. Mandai, S. Matsumoto, M. Kohama, M. Kawada, J. Tsuji, S. Saito, T. Moriwake, *J. Org. Chem.*, **55**, 5671 (1990)
- 7a) M. Shinoda, K. Iseki, T. Oguri, Y. Hayashi, S. Yamada, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 87 (1986)
- b) S. Amemiya, K. Koyama, S. Saito, K. Kojima, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4403 (1986)
- c) K. Kojima, S. Amemiya, K. Koyama, S. Saito, T. Oshima, T. Ito, *ibid.*, **35**, 4000 (1987)
- 8a) S. Miura, S. Kurozumi, T. Toru, T. Tanaka, M. Kobayashi, S. Matsubara, S. Ishimoto, *Tetrahedron*, **32**, 1893 (1976)
- b) T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, S. Miura, M.

- Kobayashi, S. Ishimoto, *ibid.*, 32, 1713 (1976)
- 9) S. Kurozumi, T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, R. Noyori, "Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research", Vol.15, 299 (1985)
- 10a) T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, M. Kobayashi, S. Miura, S. Ishimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1535
- b) *Idem*, *Tetrahedron*, 33, 1105 (1977)
- c) T. Tanaka, T. Toru, N. Okamura, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, S. Kurozumi, M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 24, 4103 (1983)
- d) T. Tanaka, A. Hazato, K. Bannai, N. Okamura, S. Sugiura, K. Manabe, S. Kurozumi, M. Suzuki, R. Noyori, *ibid.*, 25, 4947 (1984)
- e) *Idem*, *Tetrahedron*, 43, 813 (1987)
- f) T. Toru, S. Kurozumi, T. Tanaka, S. Miura, M. Kobayashi, S. Ishimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 4087
- g) T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, S. Kurozumi, *ibid.*, 26, 5575 (1985)
- h) *Idem*, *Tetrahedron*, 42, 6747 (1986)
- i) A. Hazato, T. Tanaka, K. Watanabe, K. Bannai, T. Toru, N. Okamura, K. Manabe, A. Ohtsu, F. Kamimoto, S. Kurozumi, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 1815 (1985)
- j) S. Sugiura, T. Toru, T. Tanaka, A. Hazato, N. Okamura, K. Bannai, K. Manabe, S. Kurozumi, R. Noyori, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 4658 (1984)
- 11a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 23, 847 (1984)
- b) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3348 (1985)
- 12) S. Yasuda, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 52, 1757 (1979)
- 13a) K. Bannai, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, K. Tomimori, S. Kurozumi, *Tetrahedron Lett.*, 27, 6353 (1986)
- b) K. Bannai, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, K. Tomimori, Y. Kato, S. Kurozumi, R. Noyori, *Tetrahedron*, 46, 6689 (1990)
- 14) 柴崎正勝, 袖岡幹子, 間瀬俊明, 特開昭 62-8759 (1987)
- 15a) Y. Tanigawa, H. Ohta, A. Sonoda, S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 4610 (1978)
- b) Y. Tanigawa, H. Kanamuru, A. Sonoda, S. Murahashi, *ibid.*, 99, 2361 (1977)
- 16) 村橋俊一, 今田泰嗣, 有合化, 48, 1057 (1990)
- 17) H.L. Goering, S. Kanter, *J. Org. Chem.*, 46, 2144 (1981)
- 18a) A. Hazato, T. Tanaka, K. Bannai, N. Okamura, S. Sugiura, K. Manabe, K. Tomimori, S. Kurozumi, *1st International Conference on Heteroatom Chemistry*, Kobe, July, 1987, Abstr. pp.30
- b) A. Hazato, T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, S. Sugiura, K. Manabe, K. Tomimori, S. Kurozumi, R. Noyori, *7th IUPAC Conference on Organic Synthesis*, Nancy, July 1988, Abstr. No 4-A 10
- c) A. Hazato, T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, S. Sugiura, K. Tomimori, K. Watanabe, M. Koga, S. Kurozumi, R. Noyori, *Tetrahedron*, 投稿中
- 19) D.A. Evans, G.C. Andrews, *Acc. Chem. Res.*, 7, 147 (1974)
- 20) J. Bremner, M. Julia, M. Launay, J.-P. Stacino, *Tetrahedron Lett.*, 23, 3265 (1982)
- 21) K. Inomata, T. Yamamoto, H. Kotake, *Chem. Lett.*, 1981, 1357
- 22a) B.M. Trost, H.C. Arndt, P.E. Strege, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 3477
- b) H. Kotake, T. Yamamoto, H. Kinoshita, *Chem. Lett.*, 1982, 1331
- 23) B.M. Trost, T.R. Verhoeven, J.M. Fortunak, *Tetrahedron Lett.*, 20, 2301 (1979)
- 24) B.M. Trost, T.R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 4730 (1980)
- 25) J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4809 (1982)
- 26) A.C. Brown, L.A. Carpino, *J. Org. Chem.*, 50, 1749 (1985)
- 27) 皆川俊哉, 玉谷隆次, 小椋 薫, 岩崎明子, 河野喜朗, 諏訪俊男, 真鍋健次, 田中利男, 日本薬学会第110回年会, 22 YD 12-30 026 (1990)
- 28) H. Ochiai, Y. Tamaru, K. Tsubaki, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.*, 52, 4418 (1987)
- 29) P. Knochel, M.C.P. Yeh, S.C. Berk, J. Talbert, *ibid.*, 53, 2390 (1988)
- 30) T. Tanaka, K. Bannai, A. Hazato, M. Koga, S. Kurozumi, Y. Kato, *Tetrahedron*, 47, 1861 (1991)
- 31) アリリックホスフェートの γ 位選択的なアルキル化反応は山本らによっても独立して研究されている。
- a) 則武義幸, 柳澤 章, 山本 尚, 日本化学会第58春季年会, 3Ⅲ J 31 (1989)
- b) A. Yanagisawa, Y. Noritake, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett*, 1991, 251
- 32) T.L. Underiner, S.D. Paisley, J. Schmitter, L. Lesheski, H.L. Goering, *J. Org. Chem.*, 54, 2369 (1989)
- 33) A.N. Pudovik, I.M. Aladzheva, *Zh. Obshch. Khim.*, 30, 2617 (1960); *Chem. Abstr.*, 55, 17474 i (1961)
- 34) T. Harada, E. Akiba, A. Oku, *Tetrahedron Lett.*, 26, 651 (1985)

- 35) 岡村憲明, 羽里篤夫, 坂内 清, 田中利男, 杉浦 聡,
真鍋健次, 富森浩二, 黒住精二, 日本薬学会第
106 回年会, 3J 10-4, 380 (1990)
- 36) T. Tanaka, K. Bannai, A. Hazato, K. Manabe, S.
Kurozumi, *J. Labelled Compds. Radiopharm.*, 29,
667 (1991)
- 37) S. Sugiura, S. Kurozumi, K. Bannai, T. Tanaka,
V. Ikegami, *J. Labelled Compds. Radiopharm.*, 投稿
中
- 38) K. Manabe, T. Tanaka, S. Kurozumi, Y. Kato, *J.
Labelled Compds. Radiopharm.*, 29, 1107 (1991)
- 39) トリチウムガスを用いた接触還元を実施してい
たきましたアマシャム・ジャパン株式会社に感謝
いたします。
- 40) T. Tanaka, K. Bannai, K. Manabe, S. Kurozumi,
J. Labelled Compds. Radiopharm., 29, 933 (1991)

会員増強運動にご協力を!!

本協会では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

〒101 東京都千代田区神田駿河台 1-5 化学会館 (☎ 03-3292-7621)