医薬品化学に貢献した プロスタノイドの合成研究

丸山 透
中井 久郎*

Investigation of Prostanoid Synthesis

Toru Maruyama and Hisao Nakai*

The pathways of prostaglandin (PG) and thromboxane (TX) biosynthesis starting from arachidonic acid are shown in Scheme 1. It is well known that PGs and TX play an important role in maintaining homeostasis. Since the discovery of these agents, much attention has been paid to their therapeutic potential. Massive efforts have been made to achieve their efficient chemical synthesis because a sufficient supply of these rare local hormones is exclusively dependent on their synthesis. Among the many synthetic methods described in the literature, Corey's and Noyori's are representative ones because both of these approaches are highly efficient and allow the production of all the naturally occurring PGs and a wide range of structural analogues. Discovery of a stereoselective method for the reduction of prochiral 15-ketone was another challenge in relation to the highly efficient synthesis of PGs. In this review, we describe methods for the synthesis of PGs and TX, including stereoselective reduction of 15-ketone.

Key words: synthesis, prostaglandin, thromboxane, Corey lactone, (*R*)-4-hydroxy-2-cyclopentenone, three-component coupling, two-component coupling, stereoselective reduction, medicinal chemistry

はじめに

プロスタグランジン (PGs) およびトロンボキサン (TXA₂) からなるプロスタノイドは、人および動物に共通して存在する生体内物質として発見された¹⁾。細胞膜リン脂質からホスホリパーゼ A₂ により切り出される多価不飽和脂肪酸アラキドン酸の酸化代謝物で、炭素 20 個からなる脂肪酸である。スキーム 1 に示した生合成経路のように、アラキドン酸がシクロオキシゲナーゼによる酸化的代謝を受けることでエンドパーオキシド (PGG₂) が生成し、さらにそれぞれ特異的な変換酵素によって PGs および TXA₂ に変換される。これらはオートコイドと呼ばれ、必要に応じて局所で生合成されてそれぞれの受容体²⁾ に作用し、役割を終えた後は速やかに代謝されることによって不活化される。

図 1 に PGs の命名法を示した。PGs の基本骨格はプロスタン酸と呼ばれ、カルボキシル基、5 員環、アルキル側鎖の順に C₁–C₂₀ の番号が付いている。二重結合の位置および数の違いによって 1, 2 および 3 のシリーズに分類されており、5 員環部の構造の違いによって A–I

と命名される。PGI はプロスタサイクリンとも呼ばれる (ただし、G と H の違いは 15 位が OOH か OH の違いである)。また、C₁–C₇ の炭素鎖は α 側鎖、C₁₃–C₂₀ の炭素鎖は ω 側鎖と呼ばれている。

PGs の存在自体は 1930 年代には示唆されていたものの^{1a)}、実際に単離、構造決定されたのは 1957 年のことである³⁾。その多彩な生理作用から PGs が多くの疾病の治療薬になるのではないかと期待が寄せられたが、天然の PGs は化学的あるいは代謝的に不安定であるばかりか、多くの不斉点を有し合成的な難度が高かったことから、医薬品化に向けた開発研究は困難を極めた。しかし、世界中の有機化学者が叡智を結集して誘導体合成に取り組んだ結果、優れた薬理作用と安定性を併せ持ったプロスタグランジン誘導体が次々と医薬品化された⁴⁾。

すでに上市された医薬品も含め、PGs およびその誘導体の合成法については、古くから多くの報告例があり、そのすべてを紹介することはできない。そこで本総説では“医薬品化学における有用性”に焦点をあてて、Corey lactone を鍵中間体とする合成法と、三成分 (および二成分) 連結プロセスの 2 つを中心にまとめることとした。また、本分野における合成上の難題であった 15 位の水酸基の立体制御についても述べることにした。PGs 合成に関する論文数、特許数があまりにも膨大であるために、紹介例が限られてしまったことをご容赦い

* 小野薬品工業株式会社 医薬品化学研究所

* Ono Pharmaceutical Co., Ltd. Medicinal Chemistry Research Laboratories

Scheme 1 Biosynthesis of prostanoids.

Fig. 1 Prostaglandins nomenclature.

ただきたい。すでに存在する代表的な総説など⁵⁾を参照して下されば、さらに理解を深めて頂けるであろう。

1. Corey lactone を経由したプロスタノイドの合成研究

1.1 天然型 PGs および TX の全合成

PGs の初の化学合成は Corey らによって 1968 年に達成された⁶⁾。さらに翌年 Corey らは、スキーム 2 に示すような Corey lactone **8a** を中間体とする新しい合成法を報告した^{7a)}。本法は *dl* 体合成ではあるが工程数が短い上に、1 つの不斉点を足がかりにほぼすべての立体配置を完全に制御できる大変優れた方法である。また本法は効率よく誘導体を合成することができる汎用性の高い方法でもある。

彼らは cyclopentadiene と 2-chloroacrylonitrile の Diels-Alder 反応によって得られる **2** をケトン体 **3** に変換し、位置選択的な Baeyer-Villiger 反応によってラクトン体 **4** を合成した。これを開環してカルボン酸 **5** とし、ヨードラクトン化反応で巻き直すことによって Corey lactone の基本骨格を構築した。その後、水酸基を保護して脱ヨード化した後、脱メチル化、酸化を経て Corey lactone **8a** へと導いた。次いでホスホネートと

の Horner-Emmons 反応で得られたエノン体 **9a** を $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ で還元し、立体異性体 (15- β -OH) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで除去した後、保護基を交換して **10a** とした。さらにラクトン部分を DIBALH 還元して得られたラクトール体を、Wittig 反応に付すことによって $\text{PGF}_{2\alpha}$ -bis-THP 体 **11a** を合成した。この **11a** を共通中間体として $\text{PGF}_{2\alpha}$ および PGE_2 の両方を合成している。

また、Corey らは中間体のカルボン酸 **5** を (+)-ephedrine で光学分割することで、光学活性体の合成にも成功した^{7b)}。1975 年にはキラル補助子を用いた不斉 Diels-Alder 反応による光学活性体の合成^{7c)}を、さらに約 15 年の歳月を経た 1991 年には、自身が開発した不斉 Diels-Alder 触媒を用いた光学活性ヨードラクトン体 **6** の合成を報告している^{7d)}。

$\text{PGF}_{3\alpha}$ および PGE_3 の合成もまた Corey らによって達成された (スキーム 3)⁸⁾。 $\text{PGF}_{3\alpha}$ の合成においては、中間体であるエノン体の安定性が低く、Horner-Emmons 反応と還元反応を経由した前述のルートが適用できなかった。そこで Corey らは β -オキシドイリド **13** を用いた Wittig 反応によって *trans*-アリルアルコールを合成する方法を考案した。その後、 $\text{PGF}_{3\alpha}$ の別合成

Reagents: (a) NaH, MeOCH_2Cl , THF (b) 2-chloroacrylonitrile, $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ (c) KOH, $\text{DMSO-H}_2\text{O}$ (d) *m*CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 (e) NaOH, H_2O (f) KI_3 , NaHCO_3 , H_2O (g) Ac_2O , pyridine (h) *n*- Bu_3SnH , AIBN, PhH (i) BBr_3 , CH_2Cl_2 (j) CrO_3 , CH_2Cl_2 (k) dimethyl (2-oxoheptyl)phosphonate, NaH, DME (l) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, DME then separation (m) K_2CO_3 , MeOH (n) DHP, TsOH, CH_2Cl_2 (o) DIBAH, PhCH_3 (p) 12, DMSO (q) $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ (r) $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $\text{PhH-H}_2\text{O}$

Scheme 2 Synthesis of $\text{PGF}_{2\alpha}$ and PGE_2 (Corey, 1969).

Scheme 3 Synthesis of $\text{PGF}_{3\alpha}$ and PGE_3 (Corey, 1970).

Reagents: (a) DIBAH, PhCH_3 (b) 12, DMSO (c) Jones oxidation then separation (d) $\text{AcOH-H}_2\text{O}$

Scheme 4 Synthesis of PGD_2 (Hayashi, 1973).

法がFriedらやCoreyらによって報告されている⁹⁾。

PGD_2 は血小板凝集作用や睡眠誘発作用を有するほか、受容体サブタイプの1つであるCRTH2を介して免疫・アレルギー反応の調節にも関わっている¹⁰⁾。 PGD_2 の最初の合成は林らによって達成された(スキーム4)¹¹⁾。8aからスキーム2と同様の方法で10bを合成し、さらにDIBAH還元とWittig反応を経てジオール体11bとした。これに低温(-15°C)でJones試薬を加えて15分間反応させたところ、11-ケト体と9-ケト体が2/1-3/1の混合比で得られた。2種の異性体を分離した後、主生成物である11-ケト体を脱保護することで PGD_2 へと導いた。

PGI_2 は1976年に発見された半減期約2分(37°C ; pH 7.4 緩衝液中)の不安定物質である¹²⁾。その強力な血

Reagents: (a) I_2 , KI, Na_2CO_3 , H_2O (b) H^+ (c) DBN, PhH (d) $\text{NaOH-H}_2\text{O}$

Scheme 5 Synthesis of PGI_2 (Johnson, 1977).

血小板凝集抑制作用が注目を集め、翌年には早くも Johnson らによる化学合成が報告された(スキーム 5)^{13a)}。まず 15a を 2 当量のヨウ素でヨードエーテル化し、さらに DBN で処理することで、脱ヨウ化水素反応がスムーズに進行して PGI₂ のメチルエステル体が得られた。PGI₂ は酸に極めて不安定であることから、Johnson らはアルカリ加水分解後の溶液を濃縮して Na 塩として単離した。ほぼ同時期に Corey らが NBS を用いた PGI₂ の合成法を報告したが^{13b)}、ハロエーテル化の立体選択性と脱ハロゲン化の収率で優る Johnson らの方法が誘導体合成に汎用された。1980 年代には化学的に安定なプロスタサイクリン誘導体の合成が次々と報告され、その中から薬になったものも少なくない¹⁴⁾。さらに最近では非 PG 骨格を有する PGI₂ 受容体作動薬が報告されている¹⁵⁾。

TXA₂ は半減期約 30 秒(37 °C ; pH 7.4 緩衝液中)の不安定物質で、強力な血小板凝集作用を有している。まず 1976 年に、Nelson らによって TXA₂ の分解物である TXB₂ の合成が報告された(スキーム 6)^{16a)}。Corey lactone 8c を Florisil 処理して α, β -不飽和アルデヒドとした後、還元、保護して 17 とした。続いて二重結合の酸化的開裂反応、還元反応によって得られたジオール体 18 を、TMS 基で保護してから直接 Collins 酸化すると、一級水酸基が選択的に酸化されて 19 が得られた。これをメタノール中、酸処理することでメチルアセタール体 20 とした後、常法に従って、 ω 側鎖、 α 側鎖の順に導入して TXB₂ 21 へと導いている。

TXA₂ は極端に不安定なビシクロオキセタン構造を有しており化学合成は困難と考えられていたため、1985 年に Still らによって、突然その合成が Nature に報告さ

れたのは PGs の仕事に携わった者にとって大変な驚きであった^{16b)}。スキーム 6 に示したように、脱プロモ化反応の際に 10 位に発生するフリーラジカルと 13 位二重結合との反応を防ぐために、ラクトン体 22 としてから一連の反応を行うなどの工夫がなされている。TXA₂ に関してはもっぱら合成酵素阻害剤やアンタゴニストの研究が行われ、医薬品として上市されたものもある¹⁷⁾。

1.2 Corey lactone を鍵中間体とする PGs 誘導体合成

以上述べたように Corey lactone は、ほぼすべてのプロスタノイド合成において鍵中間体として用いられるだけでなく、様々な誘導体合成にも利用されている(スキーム 7)。Corey lactone 8b から誘導した中間体 25 を LDA 存在下、酸クロリドでアシル化した後、塩基性条件下で加熱すると、加水分解に続いて脱炭酸反応が進行し、6-keto-PGF_{1 α} の bis-THP 体 26 が得られた。9 位水酸基を酸化した後、脱保護することで興味深い生理活性を有する 6-keto-PGE₁ へと導くことができる^{18a)}。あるいは天然物由来の α 側鎖を Corey lactone にあらかじめ導入した後に、ビニルアルデヒド体 27 へと変換し、これと種々のアルキル金属試薬と反応させることで、 ω 側鎖の異なる多くの誘導体を効率的に合成することが可能である^{18b,c)}。

1.3 Corey lactone の合成

合成原料としての汎用性および多くの不斉点を持つという構造的特徴が化学者の興味を集めたためか、Corey lactone の合成法は数多く報告されている。Corey らは前述の方法とは異なるアプローチを用いて、1 から 4 ステップで得られるラクトン体 29^{19a)} を立体選択的にエポキシ化した後、Gilman 試薬で位置選択的に開環する方

Scheme 6 Synthesis of TXB₂ (Nelson, 1976) and TXA₂ (Still, 1985).

Scheme 7 Useful key intermediates 25 and 27 in medicinal chemistry.

Scheme 8 Position selective epoxide opening (Corey, 1974).

Scheme 9 Regiospecific Prins reaction (Kovacs, 1976).

法を報告している(スキーム 8)^{19b)}。

Kovacs らは上記の方法のエポキシ化に代えて、Prins 反応を経由した改良合成法を報告した(スキーム 9)²⁰⁾。強酸の存在下、29 と paraformaldehyde を酢酸中で反応させることによって、位置および立体選択的に 12 位のヒドロキシメチル化が進行し、良好な収率で 7b を得ることができた。

高野らは Norbornadiene 35 を出発原料として用いた Corey lactone の合成法を報告した(スキーム 10)²¹⁾。AlCl₃ 存在下で 35 と Chloral を反応させて得た 36 を亜鉛還元して 37 へと導いた。これをトシル化した後、酢酸カリウムの S_N2' 付加反応によって 38 とした。脱保護、酸化で得られたケトン体 39 を HBr で処理して開環し、Baeyer-Villiger 反応を経てラクトン体 40 へと導いた。さらに酸性条件下でラクトンを開環し、銀触媒存在下で再環化することによって Corey lactone の前駆体 42

Scheme 10 Corey lactone from norbornadiene (Takano, 1977).

を合成した。本法は *dl* 体合成でありステップ数も長いのが、安価な原料と汎用試薬を用いている点が注目に値する。

Johnson らは光学活性なリンゴ酸を出発原料とした合成法を開発した(スキーム 11)²²⁾。43 とマロン酸モノメチルエステルの縮合体を塩基性炭酸マグネシウムで処理することにより 44 を得た。44 の水素添加反応はエステルの α 位異性化を伴って立体選択的に進行し、トランス体 45 が主生成物として得られた。さらに 11 位ケトン を立体選択的に還元して得られた 46 から 4 ステップを経て 7c へと誘導した。本法は異性体の分離が必要ではあるが、出発原料が安価な天然物である点で有用な方法と言えよう。

Ghosetz らは γ -butyrolactone 47 から 4 ステップで合成した 48 を Tf₂O で処理することで、ケテンイミニウム塩 49 とした。これを加熱すると面選択的な [2+2] 環化反応が進行し、シクロブタノン体 50 が主生成物とし

Reagents: (a) methyl hydrogen malonate, EtMgBr, (b) basic magnesium carbonate, (c) H_2 , Pd/BaSO₄, (d) NaBH₄, pH=5.25, (e) K₂CO₃, MeOH, (f) KOH, MeOH, then acidic resin, (g) AcCl, (h) dichloromethyl methyl ether, Zn, NaBH₄, EtOH

Scheme 11 Corey lactone from a chiral precursor (Johnson, 1982).

Reagents: (a) triflic anhydride, 2,6-di-*t*-butyl-4-methylpyridine, 1,2-DCE, (b) CCl₄-H₂O, Δ (c) H₂O₂, CF₃CH₂OH (d) O₃, CH₂Cl₂, DMS

Scheme 12 An intramolecular [2+2] cycloaddition of a keteneiminium salt 49 (Ghosez, 2003).

て得られた。これを Baeyer Villiger 反応に付して γ -ラクトン体 51 とした後、ビニル基をオゾン分解して Corey lactone 8e に導いた (スキーム 12)²³⁾。

Woodward らは独創的な合成法を報告している (スキーム 13)²⁴⁾。52 とグリオキシル酸の縮合反応で得たエステル体 53 から 3 ステップでメシル体 54 を合成し、強アルカリ条件下で環化することで 55 とした。脱水反応、立体選択的なエポキシ化反応により得られた 56 を、アミノリシス、アセタール交換を経てアミノアルコール体 57 へと導いた。ここからジアゾニウム塩を経由した転位反応によって 33b を合成している。本手法では (S)-ketopininc acid を用いた 57 の光学分割による光学活性体の合成も可能である。他の追従を許さない創造性豊かな合成法は見る者の心を捉えて離さない。

なお、ここで紹介した以外にも Corey lactone の合成法は多数報告されているので、興味のある読者には元文献を参照されることをお勧めしたい²⁵⁾。

Reagents: (a) glyoxylic acid, Amberlyst 15, DME (b) NaBH₄, EtOH (c) MsCl, pyridine (d) KOH, EtOH (e) K₂CO₃, H₂O-DME (f) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ (g) KOH, *t*-PrOH (h) H₂O₂, PhCN, KHCO₃, MeOH (i) NH₃, H₂O (j) HCl, MeOH (k) NaNO₂, NaOAc, AcOH-H₂O

Scheme 13 Synthesis via rearrangement of *trans*-amino alcohol 57 (Woodward, 1973).

2. 三成分連結プロセスおよび二成分連結プロセスに基づく合成研究

2.1 三成分連結プロセス

野依らが 1982 年に報告した三成分連結プロセスはスキーム 14 に示したように、5 員環部分に ω 側鎖および α 側鎖をワンポットで連続的に導入する手法である。本手法は PGs の化学合成において、最もシンプルかつ魅力的な合成戦略であり、第二世代の PG 合成法として注目を集めた。

(R)-58 に対して、光学活性なヨードオレフィン 59 から調製される有機銅反応剤を低温で加えると、かさ高いシリル基の影響で 1,4-付加反応が立体特異的に進行する。さらに系中で生成したエノラートに対しては、 ω 側鎖と反対側から親電子剤が近づいて反応するため、PGs の基本骨格および不斉点を一挙に構築できる点が最大の特徴である。また本法ではエノラートに triphenyltin chloride を加えて金属交換することによって、アルキル化の収率を向上させる工夫がなされている。親電子剤の種類を変えることで、種々の PGE 誘導体を合成することが可能である²⁶⁾。さらに PGE の 9 位カルボニル基を立体選択的に還元することによって、相当する PGF、PGD へと導くことができる。本手法を利用した誘導体合成は数多く報告されている²⁷⁾。三成分連結プロセスの詳細に関しては野依らの既報をご参照頂きたい。

2.2 光学活性なシクロペンテン誘導体の合成

(R)-58 は三成分連結プロセスにおける重要中間体として、Corey lactone と同様に種々の PGs 合成の出発原料として利用されている。また光学活性なシクロペンテン誘導体は、PGs 以外にも様々な天然物合成の原料

Scheme 14 Three component coupling process (Noyori, 1982).

として汎用されることから、これらの合成法の報告は後を絶たない。紙数の関係でそのすべてを紹介することは難しいので、筆者の独断で以下の3通りに分類した上で、それぞれの代表例を紹介するに留めた。

2.2.1 光学分割を経由した合成法(スキーム 15)

ラセミ体の光学分割法については、酵素、微生物などの生体触媒を用いた速度論的分割法が知られているが、ここでは北村らが報告した2つの有機化学的手法を紹介するに留める^{5b, 28)}。1つは62のラセミ体と菊酸誘導体との縮合によって得られるジアステレオマー混合物63をカラムクロマトグラフィーで分取した後、加水分解、シリル化を経て(R)-58へと導く方法である。またBINAP-ruthenium(II)触媒を用いた速度論的分割法では、良好な変換率と高い光学収率(98% ee)で目的とする立体配置を得ることが可能である。その後、BINAP触媒の改良によって光学収率、触媒効率が向上しており、本法は工業的観点からも極めて優れた方法といえよう。

Scheme 15 Optical resolution of 4-hydroxycyclopentenone.

2.2.2 光学活性な原料を使用した合成法(スキーム 16)

ここでは土橋らが報告したD-酒石酸を原料として用いる合成法を紹介する²⁹⁾。D-酒石酸から4ステップで合成されたジヨード体66を塩基性条件下でFAMSOと反応させることで67が得られた。これを酸性条件で処

Scheme 16 Synthesis from chiral synthon.

理すると脱保護反応と脱水反応が進行し、一気に(R)-62へと導くことができる。

2.2.3 不斉反応を利用した合成法(スキーム 17)

野依らは69を後述する不斉還元剤[(S)-BINAL-H]を用いて-100℃という超低温で還元することによって、良好な不斉収率(94% ee)で(R)-62が得られることを報告した³⁰⁾。またHoveydaらは最近、meso体である70をアミノ酸触媒とTBSClを用いてエナンチオ選択的にシリル化することにより、高い化学収率および光学収率でモノシリルエーテル体71が得られることを見出した³¹⁾。これを酸化反応に付すことにより(R)-58が得られる。上記以外にも不斉触媒による選択的エポキシ開環反応やPd触媒による転位反応を用いた不斉合成法などが報告されている³²⁾。

Scheme 17 Asymmetric synthesis of (R)-58.

Danishefsky らは三成分連結法の別法として、 α 側鎖 $\rightarrow \omega$ 側鎖の順に側鎖を導入する方法を報告している (スキーム 18)³³⁾。(S)-58 に対して HgI_2 存在下で triethylsilyl ketene acetal を作用させると、立体選択的に 1,4-付加反応が進行してシリルエノールエーテルが得られた。ここに Lewis 酸 (TiCl_4) 触媒と *cis*-2-octenal を加えると、アルドール反応が立体特異的に進行して 72 が得られた。ここから Pd 触媒を用いた立体特異的なアリル転位反応によって 73 へと導いた後、11 位ケトン を NaBH_4 で還元してから TBS 基を脱保護すると、環化反応が進行してラクトン体 10c が得られた。

1988年に佐藤らが報告した二成分連結法は、PGsの工業生産にも用いられている大変優れた方法である³⁴⁾。スキーム19に示したように、光学活性な74から5ステップで得られたオキシム体76を次亜塩素酸処理すると、[2+3]環化反応が進行し5員環が形成された。さらに接触還元、脱水反応によって得られた79はPG誘導

Stork らは二成分連結プロセスの原型ともいえるべき合成法を 1975 年に報告している (スキーム 20)³⁶⁾。エポキシド **86** にアルキン **87** を位置選択的に付加させて得られた **88** から 6 ステップでプロモケトン体 **90** とした。次いで methyl diphenylphosphinite との反応で得られたエノールフォスファイトをヒドロキシメチル化、脱水して得られた **91** に α 側鎖を導入している。

Corey lactone を経由した PGs 合成のボトルネックとなっていたのは、15 位ケトンの還元法であった。当初工業的に使用されていた $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元反応においては、15 位水酸基の立体化学は $\alpha/\beta = 1/1$ の混合物となるため、大型シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離・精製工程に多大な労力が費やされた。PGs の合成において最後まで残された難題であった 15 位ケトンの立体選択的還元は、1979 年に相次いで報告された 2 種類の還元剤によって解決された (スキーム 21)。1 つは山本らが報告した DIBAH と 2, 6-di-*tert*-butyl-*p*-cresol から用時調製される還元剤 (以下 **A**) である³⁷⁾。**A** による還元は操作が容易かつそれぞれの試薬が安価であることが利点であり、**9e** に対して $15\text{-}\alpha/15\text{-}\beta = 92/8$ という良好な選択性で目的物を与えた。過剰に加えられた **A** が 11 位の水酸基と 15 位カルボニル基に強く配位して、基質のコンフォーメーションを *S-cis-enone form*

Reagents: (a) hexane (b) *n*-BuLi, BnI, glyme-HMPA (c) H_2SO_4 , acetone- H_2O (d) LiAlH_4 , NaOMe, THF (e) BnOCH_2Cl , Pr_2NEt (f) NBS, DMSO- H_2O (g) Jones oxidation (h) methyl diphenylphosphinite, CHCl_3 (i) *t*-BuLi, ZnCl, formaldehyde, THF (j) MsCl, pyridine (k) **84**, Bu_3P , CuI

Scheme 20 Another two component coupling process (Stork, 1975).

に固定していると推定されている。これによって 15 位ケトンの *si* 面がブロックされるため、ケトンの *re* 面から還元反応が進行し、不斉が誘起されたと考えられる。しかし、本法を天然型 PGs の生産ルートにおける中間体である **9c** に適用すると、15- α /15- β =66/34 と選択性が大きく低下した。また **9e**, **9c** と比べて 11 位の配位能が低いと思われる **9d** においては全く選択性が見られなかった。

同年に野依らが報告した (S)-BINAL-H〔以下 (S)-B〕は大変優れた不斉還元剤であり、上記の問題点をほぼ完全に解決した³⁸⁾。(S)-Binaphthol, EtOH および LiAlH_4 から用時調製される (S)-B は、天然型 PGs および構造類似体を問わず高い選択性を与え、特にエノン体 **9c** は 15- α /15- β =99.5/0.5 というほぼ完璧な立体選択性をもって還元された(スキーム 21a)。本法では高価な (S)-binaphthol を過剰に用いなければならない点が難点ではあるが、(S)-binaphthol はラセミ化することなく定量的に回収して再使用することができるため、PGs 医薬品の工業的生産にも利用されている。スキーム 21b に示すように、(S)-B は三成分連結法の原料となる ω 側鎖 **94** の合成に利用できる点からも汎用性の高い不斉還元剤であると言える。

ただしスキーム 21c に示したように、16,16-ジメチル PG 誘導体 **95** の 15 位ケトンの還元には (S)-B は適さないのに対して、**A** は 15- α /15- β =87/13 の比で還元体を与えた。このように 2 種類の還元剤は天然型 PGs および構造類似体の合成において相補的に利用することができ

	A	(S)-B
c: R = THP	99% (32% d.e.)	96% (99% d.e.)
d: R = Ac	90% (0% d.e.)	95% (99% d.e.)
e: R = H	95% (84% d.e.)	97% (100% d.e.)

Scheme 21 Novel stereoselective reducing agents for prostaglandin synthesis

る。その後、CBS 試薬などの不斉触媒を用いた 15 位ケトンの立体選択的還元や、Sharpless の速度論的分割を利用した方法などが報告されている³⁹⁾。

おわりに

1970 年前後に始まった PGs の全合成研究には世界中の多くの合成化学者が参画し、精力的な競争が展開されたが、比較的早い時期に報告された Corey 法は天然の PGs のみならず、数多くの構造類似体合成にも応用されて医薬品化学の分野に大きく貢献した。また Corey 法の鍵中間体である Corey lactone は、そのユニークな構造から多くの合成化学者の研究対象となり、有機化学の発展に一役買ったように思われる。

Corey 法から十数年の歳月を経て野依らが開発した三成分連結プロセスは、それまでに報告された手法と一線を画していた。本合成法は一見シンプルに見えるが、誰もがなし得なかったアイデアを実現したものである。さらに彼らは独自に開発した不斉還元剤を用いることにより、15 位水酸基のほぼ完璧な立体制御にも成功しており、その完成度はまさに「収束的合成」であったと言える。

Corey による最初の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 全合成から 30 年以上が経

過したが、創薬ターゲットとしてのプロスタノイドへの興味は未だ衰えていない。また有機化学の理論を展開する上でプロスタノイドの構造が大変興味ある題材であったことは、3人ものノーベル化学賞受賞者が本分野に参画したことからも容易に想像できる。プロスタノイドは β -ラクタムなどの抗生物質とは異なり、自然界からの大量供給が不可能な微量物質だったことから、“医薬品の創製において化学的全合成が大いに貢献できる研究対象”であった。それが多くの有機合成化学者の興味を惹きつけた最大の理由だったのではないだろうか。

(2007年1月30日受理)

文 献

- (a) S. Kurzrok, C. C. Lieb, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **28**, 268 (1930); (b) M. Hamberg, J. Svensson, B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 2994 (1975)
- (a) S. Narumiya, Y. Sugimoto, F. Ushikubi, *Physiol. Rev.*, **79**, 1193 (1999); (b) 牛首文隆, 成宮周, 現代医療, **31** (増I), 579 (1999)
- (a) S. Bergström, J. Sjövall, *Acta. Chim. Scand.*, **11**, 1086 (1957); (b) S. Bergström, J. Sjövall, *ibid.*, **14**, 1693, (1960)
- (a) 山崎真一, 浜中信行, 現代医療, **27**, 315 (1995); (b) 岸守男, 現代医療, **24** (増I), 689 (1992)
- (a) P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.*, **93**, 1533 (1993); (b) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 847 (1984); (c) A. L. Willis, "Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins and Related Lipids"; CRC Press: Florida, 1987, vol.1, part B
- (a) E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, R. E. K. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3245 (1968); (b) E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding, *ibid.*, **90**, 3247 (1968)
- (a) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5675 (1969); (b) E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker, *ibid.*, **92**, 397 (1970); (c) E. J. Corey, H. E. Ensley, *ibid.*, **97**, 6908 (1975); (d) E. J. Corey, N. Imai, S. Pikul, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7517 (1991)
- (a) E. J. Corey, H. Shirahama, H. Yamamoto, S. Terashima, A. Venkateswarlu, T. K. Schaaf, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1490 (1971); (b) E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma, *ibid.*, **93**, 1491 (1971)
- (a) J. Fried, C. H. Lin, J. C. Sih, P. Dalven, G. F. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4342 (1972); (b) E. J. Corey, S. Ohuchida, R. Hahl, *ibid.*, **106**, 3875 (1984)
- (a) 松村仁司, 現代医療, **29** (増I), 427 (1997); (b) K. Takeshita, T. Yamasaki, K. Nagao, H. Sugimoto, M. Shichijo, F. Gantner, K. B. Bacon, *International Immunology*, **16**, 947 (2004)
- M. Hayashi, T. Tanouchi, *J. Org. Chem.*, **38**, 2115 (1973)
- S. Moncada, S. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature*, **263**, 663 (1976)
- (a) R. A. Johnson, F. H. Lincoln, J. L. Thompson, E. G. Nidy, S. A. Mizsak, U. Axen, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4182 (1977); (b) E. J. Corey, G. E. Keck, I. Szekeley, *ibid.*, **99**, 2006 (1977)
- (a) W. Skuballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **20**, 1046 (1981); (b) H. Wakita, H. Yoshikawa, H. Nishiyama, H. Nagase, *Heterocycles*, **53**, 1085 (2000)
- (a) N. A. Meanwell, M. J. Rosenfeld, J. J. K. Wright, C. L. Brassard, J. O. Buchanan, M. E. Federici, J. S. Fleming, S. M. Seiler, *J. Med. Chem.*, **35**, 389 (1992); (b) 近藤規元, 浜中信行, 日薬理誌, **106**, 181 (1995); (c) K. Hattori, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **64**, 923 (2006)
- (a) N. A. Nelson, R. W. Jackson, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 7517 (1976); (b) S. S. Bhagwat, P. R. Hamann, W. C. Still, S. Bunting, F. A. Fitzpatrick, *Nature*, **315**, 511 (1985)
- (a) K. Iizuka, K. Akahane, D. Momose, M. Nakazawa, T. Tanouchi, M. Kawamura, I. Ohya, I. Kajiwara, Y. Iguchi, T. Okada, K. Taniguchi, T. Miyamoto, M. Hayashi, *J. Med. Chem.*, **24**, 1139 (1981); (b) M. Shiraishi, K. Kato, S. Terao, Y. Ashida, Z. Terashita, G. Kito, *ibid.*, **32**, 2214 (1989); (c) M. G. McKenniff, P. Norman, N. J. Cuthbert, P. J. Gardiner, *Br. J. Pharmacol.*, **104**, 585 (1991)
- (a) 浜中信行, 高田英男, 新井義信, 特開昭, 60-197667; (b) H. Wakatsuka, Y. Konishi, S. Kori, M. Hayashi, *Chem. Lett.*, **1978**, 141; (c) M. Hayashi, H. Miyake, S. Kori, T. Tanouchi, H. Wakatsuka, Y. Arai, T. Yamato, I. Kajiwara, Y. Konishi, T. Tsuda, K. Matsumoto, *J. Med. Chem.*, **23**, 519 (1980)
- (a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, D. J. Beames, *Tetrahedron Lett.*, **15**, 2439 (1974); (b) E. J. Corey, Z. Arnold, J. Hutton, *ibid.*, **11**, 307 (1970)
- G. Kovacs, I. Szekeley, V. Simonidesz, I. Tomoskozi, L. Gruber, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 4639 (1976)
- S. Takano, N. Kubodera, K. Ogasawara, *J. Org. Chem.*, **42**, 786 (1977)
- F. Johnson, K. G. Paul, D. Favara, R. Ciabatti, U. Guzzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2190 (1982)
- (a) L.-Y. Chen, L. Ghose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 1181 (1991); (b) D. Depre, L.-Y. Chen, L. Ghose, *Tetrahedron*, **59**, 6797 (2003)
- R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest, R. J. Friary, G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, Ch. Suter, J. K. Whitesell, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6853 (1973)
- (a) G. Stork, P. M. Sher, H.-L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6384 (1986); (b) T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.*, **53**, 4522 (1988); (c) J.-P. Vionnet, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 1781 (1994); (d) M. Node, D. Nakamura, K. Nishide, T. Inoue, *Heterocycles*, **46**, 535 (1997); (e) T. Yakura, S. Yamada, M. Azuma, A. Ueki, M. Ikeda, *Synthesis*, **1998**, 973; (f) E. Marotta, P. Righi, G. Rosini, *Org. Lett.*, **2**, 4145 (2000); (g) B. Augustyns, N. Maulide, I. E. Markó, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3895 (2005)
- (a) M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5563 (1982); (b) M. Suzuki, T. Kawagishi, T. Suzuki, R. Noyori, *ibid.*, **23**, 4057 (1982); (c) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4718 (1988); (d) ref. 5 b
- (a) R. Davis, K. G. Untch, *J. Org. Chem.*, **44**, 3755 (1979); (b) 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); (c) C. R. Johnson, T. D. Penning, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4726 (1988)
- M. Kitamura, I. Kasahara, K. Manabe, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **53**, 710 (1988)
- (a) K. Ogura, M. Yamashita, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **10**, 759 (1976); (b) S. P. Khanapure, N. Najafi, S. Manna, J.-J. Yang, J. Rokach, *J. Org. Chem.*, **60**, 7548 (1995)
- (a) R. Noyori, *Pure & Appl. Chem.*, **53**, 2315 (1981); (b) ref. 25 b
- Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nature*, **443**, 67 (2006)
- (a) J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **61**, 389 (1996); (b) T. Iida, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 4783 (1997)
- S. J. Danishefsky, M. P. Cabal, K. Chow, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3456 (1989)
- (a) S. Okamoto, Y. Kobayashi, H. Kato, K. Hori, T. Takahashi, J. Tsuji, F. Sato, *J. Org. Chem.*, **53**, 5590 (1988); (b) F. Sato, S. Okamoto, S. Tsuchiya, Y. Takahashi, Y. Ohara, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **57**, 422 (1999)

- 35) (a) J. S. Skotnicki, R. E. Schaub, M. J. Weiss, *J. Med. Chem.*, **20**, 1662 (1977); (b) P. W. Collins, E. Z. Dajani, R. Pappo, A. F. Gasiecki, R. G. Bianchi, E. M. Woods, *ibid.*, **26**, 786 (1983); (c) T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, F. Kamimoto, S. Kurozumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2359 (1985); (d) J. H. Dygos, J. P. Adamek, K. A. Babiak, J. R. Behling, J. R. Medich, J. S. Ng, J. J. Wiecezorek, *J. Org. Chem.*, **56**, 2549 (1991); (e) S. Okamoto, S. Katayama, N. Ono, F. Sato, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1525 (1992)
- 36) (a) G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4745 (1975); (b) *idem*, *ibid.*, **97**, 6260 (1975)
- 37) (a) S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **44**, 1363 (1979); (b) S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. Yamamoto, K. Maruoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3033 (1981)
- 38) (a) R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5844 (1979); (b) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *ibid.*, **106**, 6717 (1984)
- 39) (a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7925 (1987); (b) Y. Kitano, T. Matsumoto, T. Wakasa, S. Okamoto, T. Shimazaki, Y. Kobayashi, F. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6351 (1987)

PROFILE

丸山 透 小野薬品工業株式会社 医薬品化学研究所化学第一研究室 1G グループヘッド 工学博士

〔経歴〕 1990 年名古屋大学工学部応用化学科卒業, 1992 年名古屋大学大学院工学研究科修士課程修了(山本尚教授), 同年小野薬品工業株式会社入社, 2002 年名古屋大学工学部工学博士取得, 2003-04 年イェール大学留学(John L. Wood 教授)。〔専門〕 医薬品化学。

〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

中井久郎 小野薬品工業株式会社 理事 医薬品化学研究所化学第二研究室室長 農学博士

〔経歴〕 1971 年名古屋大学理学部化学科卒業, 1973 年名古屋大学大学院農学研究科修士課程修了(後藤俊夫教授), 同年小野薬品工業株式会社入社, 1979 年名古屋大学農学部農学博士取得, 1979-82 年東京大学薬学部留学(大野雅二教授), 1986-87 年ウイスコンシン大学マジソン校留学(Charles J. Sih 教授)。〔専門〕 医薬品化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

化学者たちの感動の瞬間—興奮に満ちた 51 の発見物語

有機合成化学協会編 発行・発売 化学同人
B5 変型・約 250 頁・定価 2,940 円

本書は 2000 年の有機合成化学協会誌 5 月号『21 世紀へ伝える有機合成化学—私の感動, 興奮の瞬間』をベースに新たな執筆者を加え, 内容も新たにして単行本としてまとめたもので, 有機合成化学協会出版委員会企画による第 2 弾として刊行されました。

51 人の執筆者は, いずれも有機合成化学関連のさまざまな研究分野で優れた成果を挙げられた方々, および現在も研究の第一線で活躍中の研究者です。構成は第 1 部「有機反応・合成編」, 第 2 部「天然物合成編」となっており, “発見の感動”, “成功の喜び” などの体験や日頃の思いが物語風に語られています。随所に研究秘話が盛り込まれ, また執筆者から, 研究者や化学を目指す方に向けて研究を成功に導くメッセージが添えられています。

会員の皆様には 2,400 円 (送料込み) の特別価格で提供いたします。

本会ホームページ (<http://wwwsoc.nii.ac.jp/ssocj/>) からお申し込み下さい。