

報告番号

※ 甲 第 2227 号

# 主論文の要旨

題名 選択的炭素求核剤を用いるプロスタグランジン関連体の合成

氏名 森田 靖

## 主論文の要旨

報告番号	※甲第	号	氏名	森田 靖
<p>プロスタグランジン (PG) 類は、ヒト精液中での発見に端を発する脂肪酸由来の強力な生理活性物質群であり、現在では生体の恒常性維持に不可欠なオータコイド (局所ホルモン) として広く認識されている。また、プナグランジン (PUG) 類は、最近ハワイ産八方サンゴより単離された海産プロスタノイドであり、PUG 3 および 4 が有している強い細胞増殖抑制作用が注目を集めている。これらの化合物はいずれも <math>C_{20}</math> 不飽和脂肪酸より生合成されるが、天然採取の難しい微量成分であるため有機化学を基盤とした化学合成法による供給が強く要請されてきた。また、優れた薬理的選択性および化学的安定性を有した類縁体の創製にむけて、柔軟な化学合成法に基づく分子修飾が求められている。これらプロスタノイドの合成においてはとくに、炭素骨格を選択的に構築する有効な方法の開拓が鍵を握るといえる。著者は金属有機化学的新手法による炭素求核剤の反応性制御とそれを活用する PG および関連化合物の効果的合成を企図した。</p> <p>研究結果を以下に示した。新しい炭素求核剤を用いた収束的合成法により PUG 類の効果的合成法を確立した。まず、シクロペンテノン誘導体への <math>C_3</math> 炭素鎖からなる <math>\omega</math> 側鎖の導入のために、アレニル性スズ化合物/アルキルリチウム混合反応剤を独自に開発した。この反応剤を用いて (R)-3-クロロ-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-シクロペンテノンに <math>\omega</math> 側鎖合成単位を位置および立体選択的に導入した。つづいて、<math>C_7</math> 炭素鎖からなるアリルアルコール誘導体に Sharpless の不斉エポキシ化を施すことによって容易に得られる光学活性 (2R,3S)-アルデヒドを用いたアルドール反応により PUG 骨格を一挙に合成した。最後に、脱水および脱保護操作を施すと (7E)- および (7Z)-PUG 4 が得られいずれも天然の</p>				

(7E)- および (7Z)-PUG 4 と一致した。この合成により天然の PUG 4 の立体は 5S, 6S, 12R-配置であることが確定した。同様にして、可能な立体化学を有するすべての (7E)- および (7Z)-PUG 4 の異性体を合成し、各種スペクトルおよびクロマトグラフのデータを比較した。本合成により、発見者 Scheuer らにより提出された PUG 4 の 5位、6位、および 12位の立体化学は絶対配置をも含めて 5S, 6S, および 12R と訂正された。また、得られた PUG 立体異性体のすべてについて L1210 白血病培養細胞に対する増殖抑制活性試験をおこない、活性発現が相対あるいは絶対立体化学の相違によらずいずれの立体異性体も天然 PUG 4 と同程度の活性を示すことを明らかにした。さらに進んで化学合成法による PUG の構造修飾をおこない PUG 4 と同程度の活性を示す単純な PUG 類縁体を案出した。また、PUG 合成に用いたアレニル性スズ化合物/アルキルリチウム混合炭素求核剤について種々のカルボニル化合物との反応を検討し、選択性発現の機構を明らかにした。さらに、これまで合成化学的に困難とされてきたアルデヒド類の選択的プロパルギル化の問題をアルデヒドの合成等価体であるアシルシラン化合物を用いて解決した。

最後に、リチウムエノラートの新しい反応性制御法について検討を加えた。その結果、有機亜鉛化合物であるジメチル亜鉛の添加がリチウムエノラートのアルキル化およびアシル化反応の選択性向上に極めて有効であることを見出した。実際、モノアルキル化制御が困難とされているシクロペンタノンリチウムエノラートを用い HMPA 存在下 1 当量のジメチル亜鉛添加系でヨウ化アルキルによりメチル化およびブチル化反応を行なうと、ほぼ完全な選択性でモノアルキル化体を得られた。また、触媒量のジメチル亜鉛を用いた系でも顕著なポリアルキル化抑制効果が観察された。この高選択的アルキル化法の合成化学的有用性は、亜鉛アート錯体によるエノン類への共役付加反応と組合せた PG 3成分連結法への適

用により大きく増大した。すなわち、PG 類の 5 員環前駆体である光学活性 (R)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-シクロペンテノンに $\omega$ 側鎖前駆体 C<sub>8</sub> アルケニルリチウムとジメチル亜鉛により調製した亜鉛アート錯体を作用させ $\omega$ 側鎖を導入したのち、系内に発生した 5 員環エノラート種に $\alpha$ 側鎖前駆体である 7-ヨード-5-ヘプチン酸メチルを加えると PG 骨格を有する 3 成分連結体である 5,6-ジデヒドロ-PGE<sub>2</sub> 誘導体が 71%の収率で得られた。この化合物は、プライマリー PG 類およびプロスタサイクリンを含む PG 類の合成を可能とする鍵中間体である。