



Title	Prostaglandin関連化合物の合成
Author(s)	林, 正樹
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32428">https://hdl.handle.net/11094/32428</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ・ (本籍)	林 正 樹
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 4 7 0 0 号
学位授与の日付	昭和 54 年 8 月 4 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	Prostaglandin 関連化合物の合成
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田村 恭光
	(副査) 教 授 池原 森男 教 授 枡井雅一郎 教 授 北川 勲

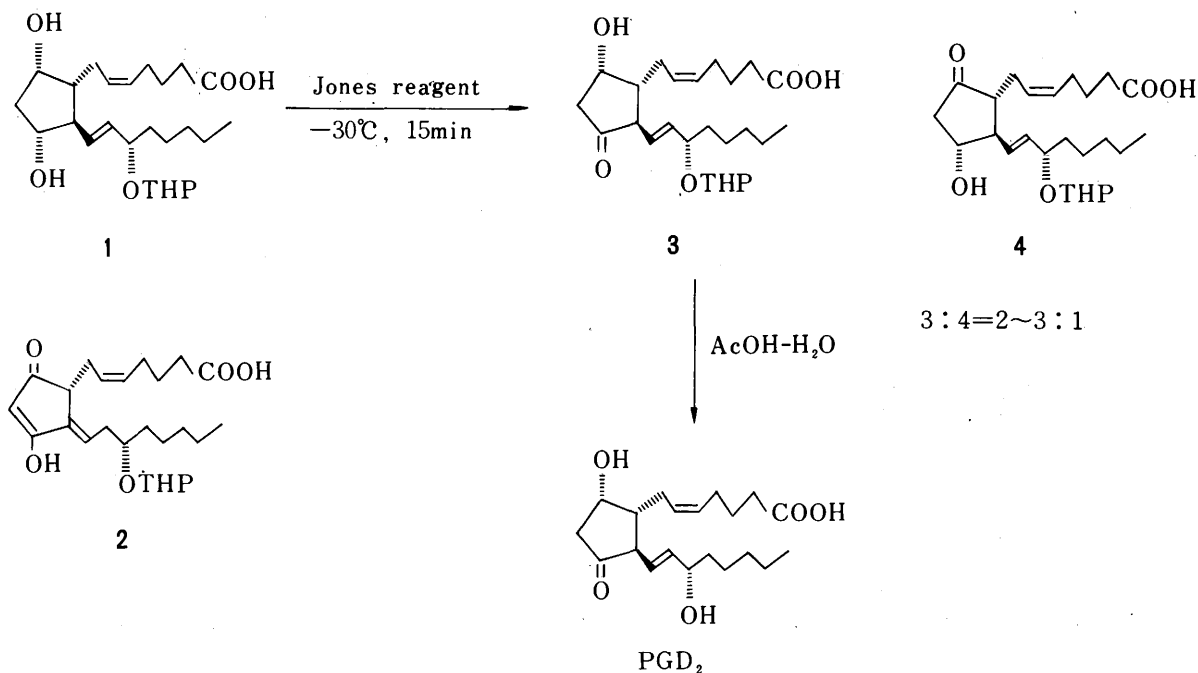
## 論 文 内 容 の 要 旨

Prostaglandin (以下 PG と略する) は微量で多彩な生理活性を有し、生体各組織で必要に応じて作られて生体局所の機能を調節する脂溶性生理活性物質である。著者は PG 関連化合物の合成として、まず天然 PG の一つとして重要な位置をしめる  $\text{PGD}_2$ <sup>1)</sup> の最初の化学合成に成功し、また従来酵素的につくられ強力な活性の知られていた  $\text{trans-}\Delta^2\text{-PGE}_1$ <sup>2)</sup> の化学合成をおこなった。さらに、生理作用の選択性、持続性および強化を目的として、 $\text{PGH}_2$  の Endodisulfide analogue をはじめとする多くの P G 構造修飾化合物の合成をおこなった。

### I $\text{PGD}_2$ および関連化合物の合成

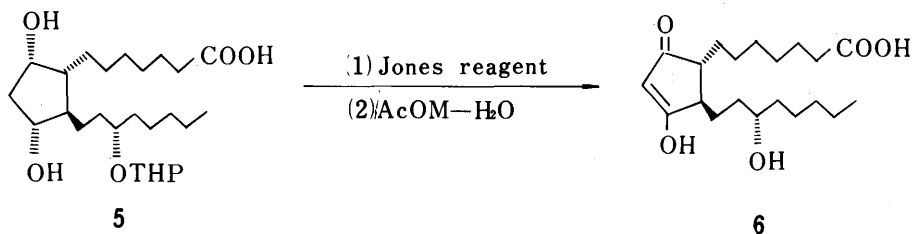
#### 1. $\text{PGD}_2$ の合成

$\text{PGE}_1$  を Jones 試薬で酸化すると、C-11、C-15 の水酸基が酸化されると共に C-13 の二重結合が C-12 に移動することが pike らにより報告されている。<sup>3)</sup> 著者は、11-oxo PG の合成研究を目的として、化合物 1 の Jones 酸化をおこなった。反応は Pike らと同じ条件、すなわち、 $0^\circ\text{C}$ 、20 分間酸化すると diketo 酸 2 が生成するが、同時に少量の 3 および 4 の生成を認めた。3 の tetrahydropyranyl 基を除去すると  $\text{PGD}_2$  が得られるため、Jones 試薬によるより緩和な酸化条件の検討をおこなった。その結果 1 を  $-30^\circ\text{C}$ 、15 分間 Jones 酸化すると、3 と 4 が合わせて 75% の収率で得られ、2 の生成は痕跡量であった。興味深いことには 3 と 4 の反応生成比は 2 ～ 3 : 1 であり、C-11 の水酸基の酸化は C-9 の水酸基の酸化に優先した。3 の  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (2 : 1) の処理により、 $\text{PGD}_2$  が白色結晶として得られた。



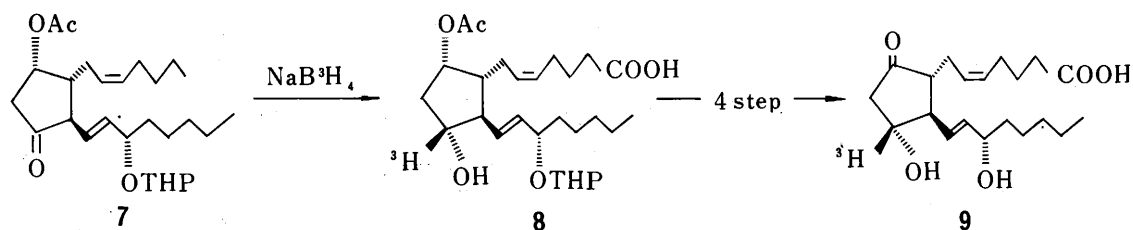
## 2. 11-dehydro-13, 14-dihydro PGE<sub>1</sub>の合成

前節でのPGの酸化の検討でC-13の二重結合の移動を伴わない9, 11-diketo化合物の合成が困難であることが判明した。一方13, 14-dihydro PGはPG活性を保持することが知られている。したがって11-dehydro-13, 14-dihydro PGE<sub>1</sub>の合成を試みた。9, 11-diol **5**のJones酸化, ついでAcOH-H<sub>2</sub>Oでのtetrahydropyranyl基の除去により, 11-dehydro-13, 14-dihydro PGE<sub>1</sub> **6**を得た。

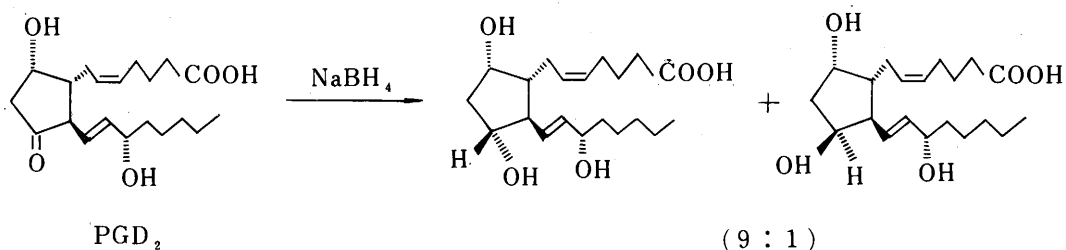


## 3. 11β-<sup>3</sup>H-PGE<sub>1</sub>の合成

PGD<sub>2</sub>合成中間体より誘導される化合物**7**を用いて, 11β-<sup>3</sup>H PGE<sub>1</sub>の合成をおこなった。予備実験における**7**のsodium borohydrideによる還元生成物はTLC上単一spotであり, これをPGF<sub>2α</sub>に導くことにより, 生成物は11-α-hydroxy化合物のみであり, 11-β-hydroxy化合物が全然生成していないことが判明した。還元生成物より4工程を経て11β-<sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub> **9**を合成した。



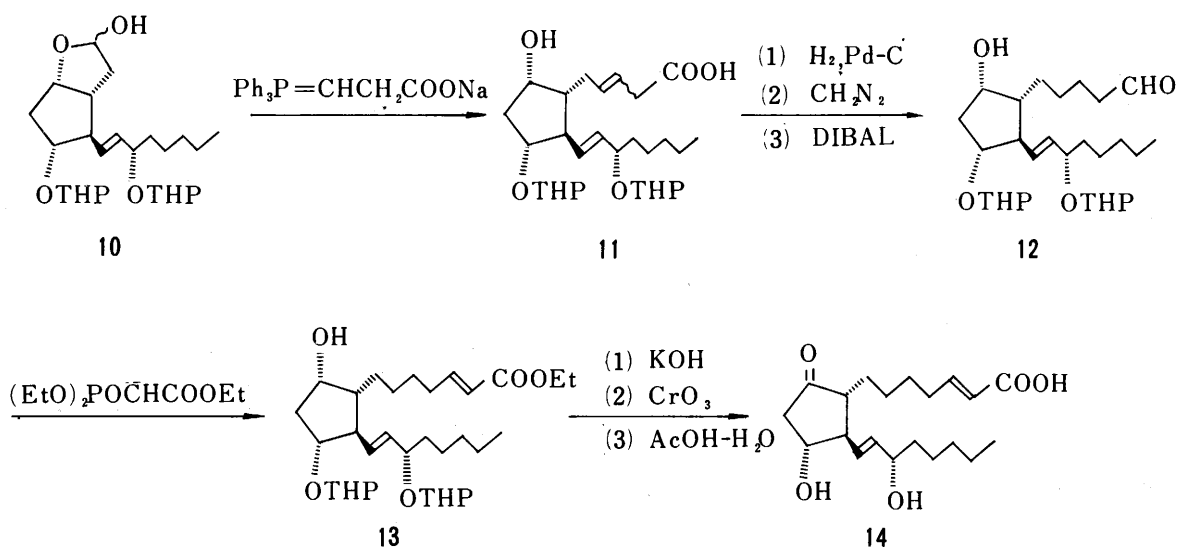
化合物7の還元立体選択性がC-9アセチル基の影響かどうかを検討するためPGD<sub>2</sub>のsodium borohydride還元をおこなった所、生成物の $\alpha,\beta$ 比は9:1であった。



## II trans- $\Delta^2$ -PGの合成

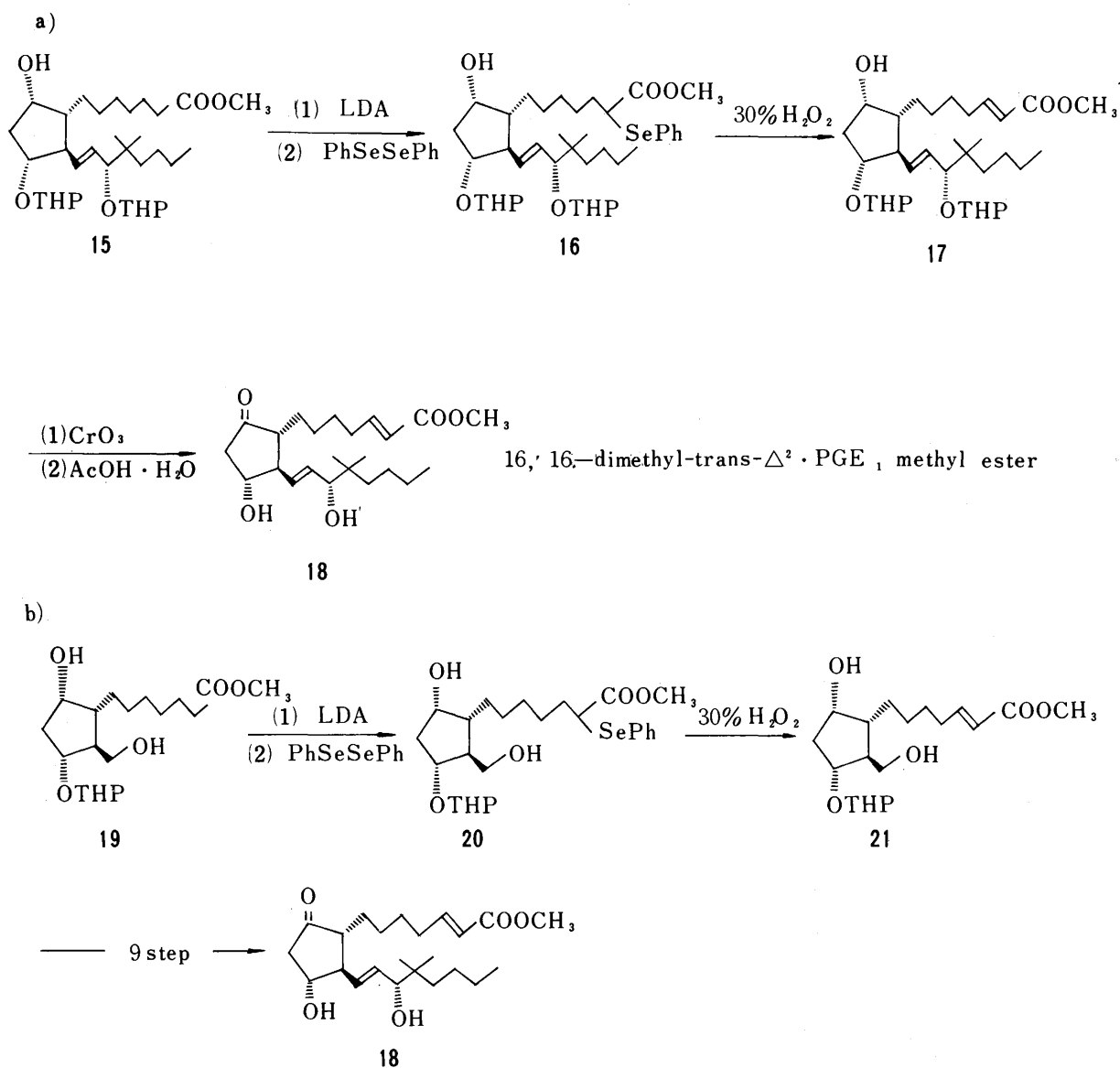
### 1. trans- $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub>の合成

trans- $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub>の $\Delta^2$ - $\alpha$ 側鎖はWittig反応を段階的に2回おこなうことにより導入した。lactol 10<sup>5</sup>と $\beta$ -carboxyethylenetriphenylphosphorane<sup>6</sup>との反応により $\beta,\gamma$ -不飽和酸11を得、11の選択的接触還元、エステル化、diisobutylaluminumhydride還元により12を得た。12のcarboethoxymethylphosphonate anion<sup>7</sup>との反応により、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル13を得た。13より3工程を経てtrans- $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub> 14を化学合成した。



## 2. 16, 16-dimethyl-trans- $\Delta^2$ ·PGE<sub>1</sub> methyl ester の合成

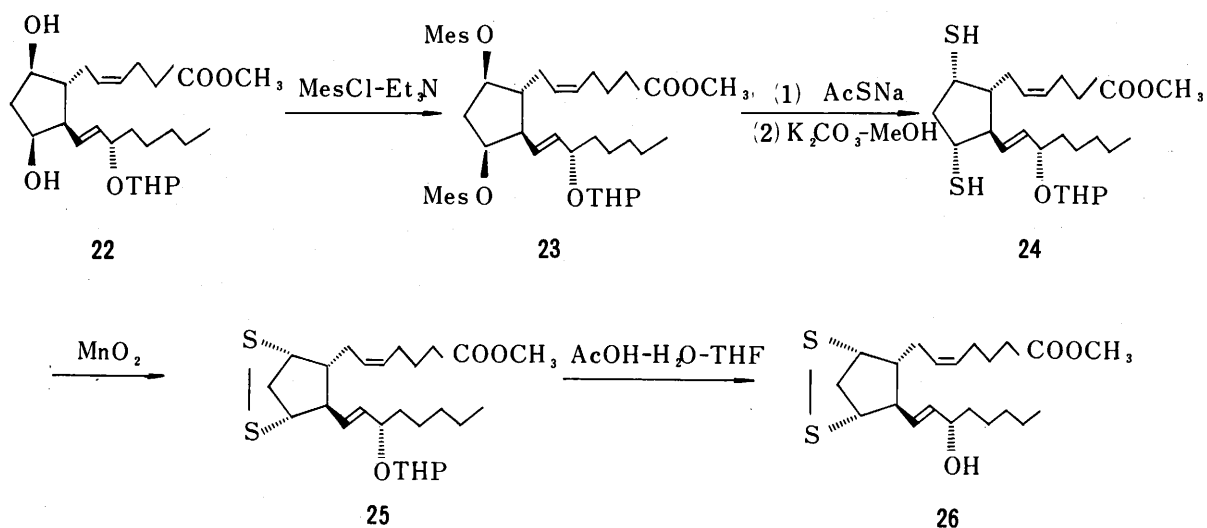
強力な治療的流産効果を有する16, 16-dimethyl-trans- $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub> methyl ester<sup>8</sup>はセレンによる二重結合を導入する方法<sup>9</sup>を利用した次の二つのルートで合成した。



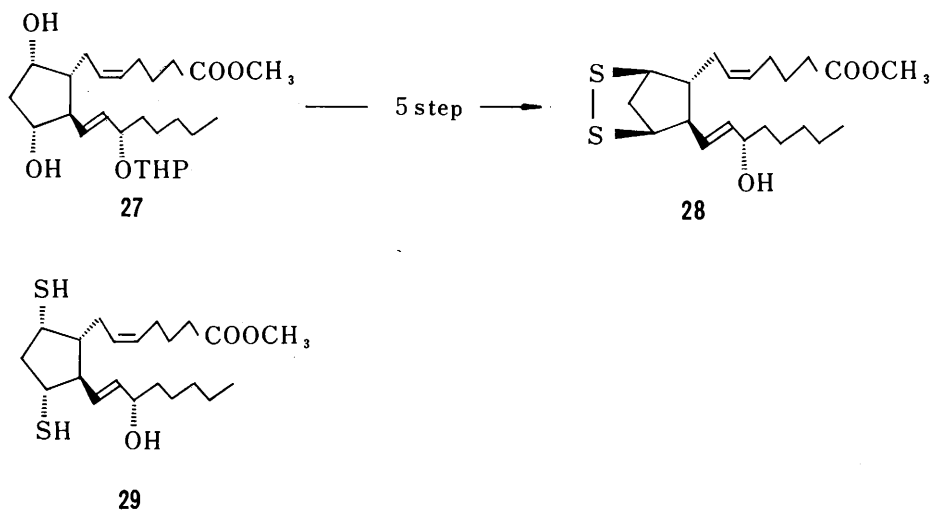
## Ⅲ PGH<sub>2</sub>の Endodisulfide analogue の合成

PGH<sub>2</sub>は、PG、スロンボキサン A<sub>2</sub>、プロスタサイクリンの生合成の共通の中間体であると共にそれ自体が強力な生理活性を有する重要な天然 PG である。<sup>10</sup>この PGH<sub>2</sub>に比し、より安定で大動脈収縮作用において約24倍の活性を有する新しい PG H<sub>2</sub> endodisulfide analogue が次のルートで合成され

た。



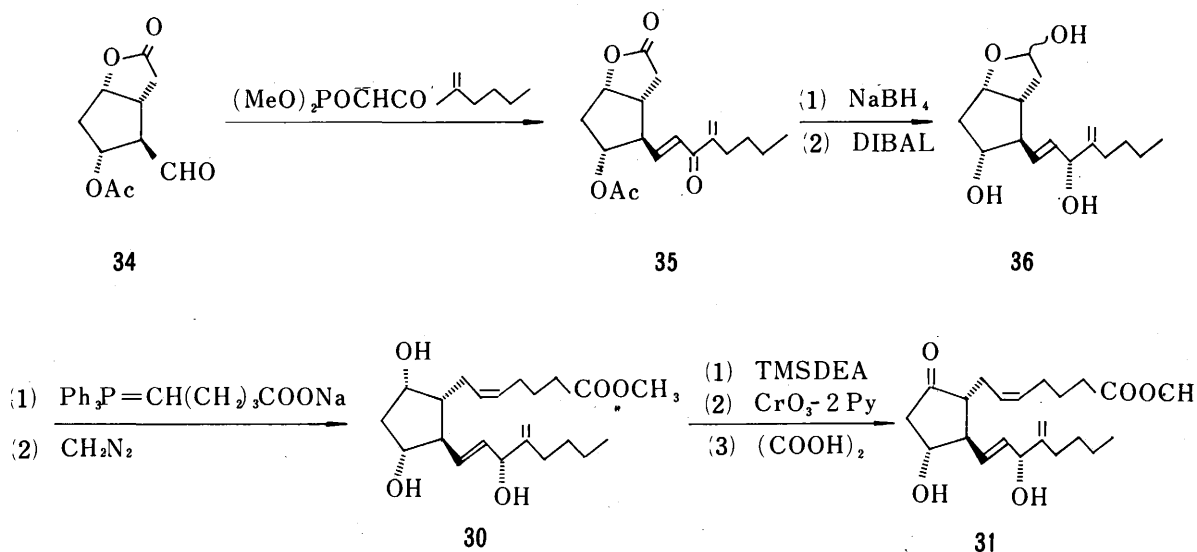
9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -dimercapto 体24の endodisulfide 環形成への酸化について、まず空気酸化や過酸化水素による酸化を試みたが成功しなかった。ついで二酸化マンガ酸化が endodisulfide 環の形成に適しているのを見出し、反応の条件について検討し、86%の収率で25を得た。25の tetrahydropyranyl 基の除去により目標化合物26を得た。さらに endodisulfide 26の立体化学を支持するために、27を出発物質として、同様の過程を経て26の9, 11-epimerである9 $\beta$ , 11 $\beta$ -dithio analogue 28を得た。26と28の TLC の比較より、両化合物が夫々の9, 11-epimer を混在していないことを確認した。また、24の tetrahydropyranyl 基を除去した dithiol 29は強力な PG 生合成阻害作用を示した。<sup>11</sup>



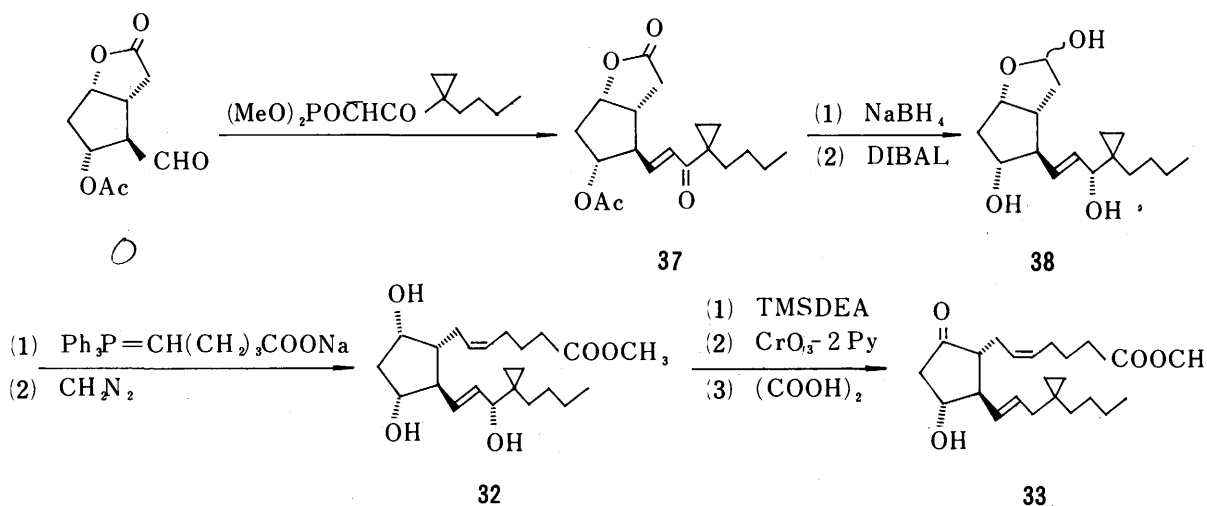
#### IV 16-methylene PG および16, 16-ethano PG の合成

16-methylene PG **30**, **31**および16, 16-ethano PG **32**, **33**はいずれもC-13よりC-16への部分構造が非常に酸に不安定であり、その合成に例えばtetrahydropyranyl 基による水酸基の保護等はい用いることが出来ない。著者は出発原料**34**<sup>5</sup>より次のルートにより強力な生理活性を有するこれら化合物の合成をおこなった。

##### 1. 16-methylene PG の合成



##### 2. 16, 16-ethano PG の合成



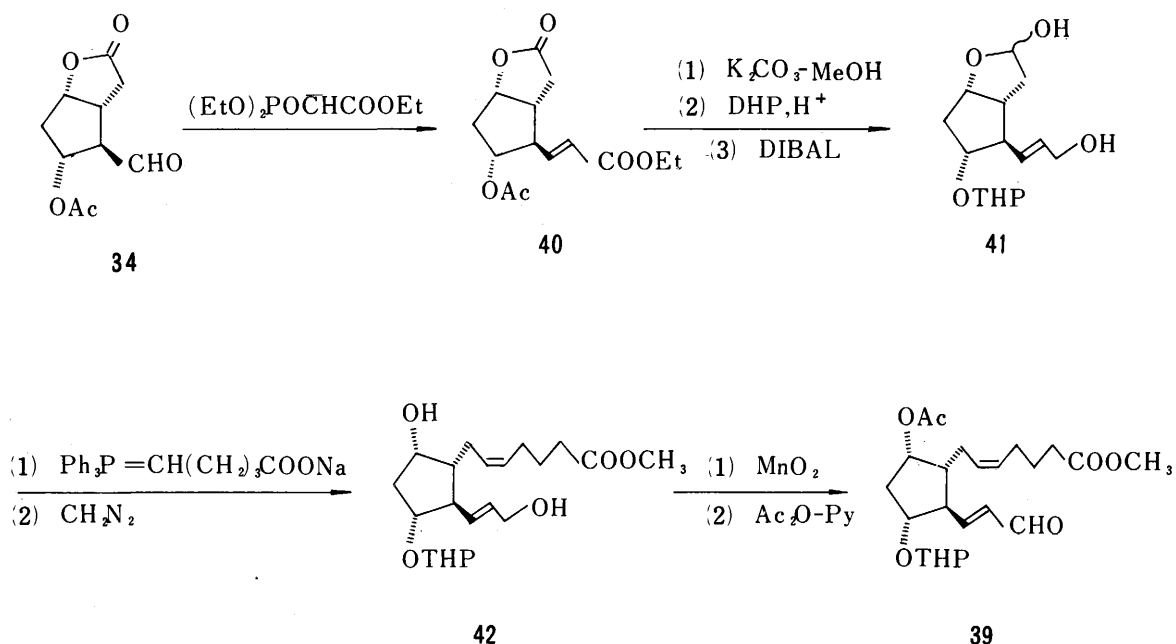
これらの合成ルートの特徴はa)C<sub>11</sub>, C<sub>15</sub>の水酸基を保護しないで Wittig 反応でのα側鎖の導入, b)α側鎖導入後のエステル化, c)選択的シリル化, 酸化, 脱シリル化による PGE type より PGF type への変換<sup>12)</sup>にある。

## V 新しい中間体 Vinyl aldehyde を経る PG 類似化合物の合成

PG の  $\omega$ -側鎖修飾化合物には生理活性上興味深い化合物が多い。<sup>13</sup> 著者は多種類の新規  $\omega$ -側鎖修飾化合物の簡便な合成法として、新しい中間体 vinyl aldehyde に対するリチウム化合物またはグリニャー試薬の反応により PG 骨核を形成する方法を開発した。

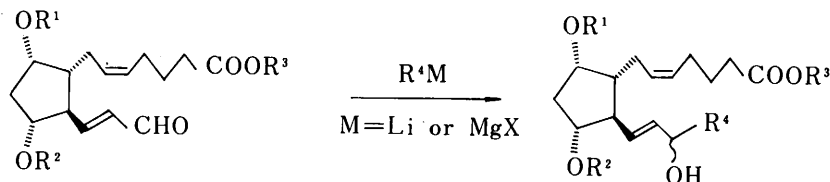
### 1. 中間体 vinyl aldehyde の合成

vinyl aldehyde **39** は公知の PG 合成中間体 **34**<sup>5</sup> より次のルートで合成した。



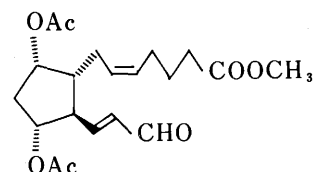
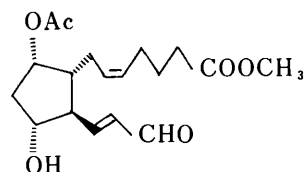
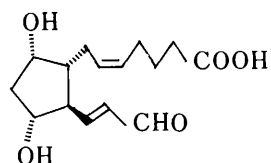
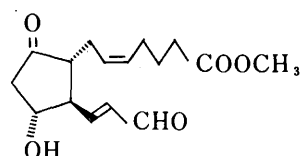
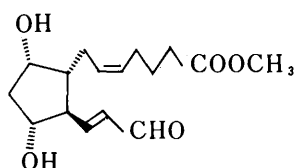
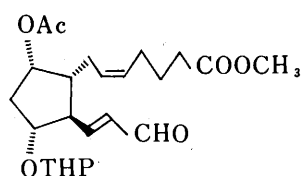
**34** より vinyl aldehyde **39** への 8 工程の通算収率は 32% であった。**40** より **41** への段階における  $\alpha, \beta$ -不飽和 ester の diisobutylaluminumhydride 還元は 3 当量の試薬を用い、 $-78^\circ\text{C}$  で還元すると 100% の収率でアリルアルコール **41** が得られ、 $\alpha, \beta$ -不飽和 aldehyde の生成が認められなかった。

### 2. Vinyl aldehyde とアルキルメタルの反応

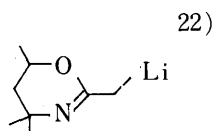
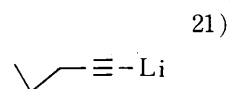
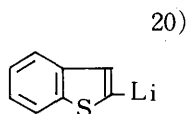
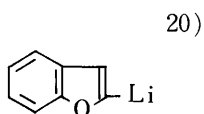
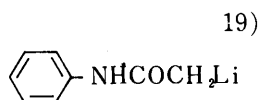
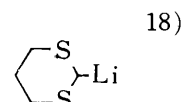
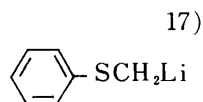
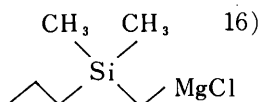
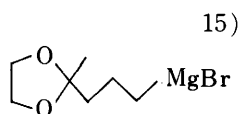
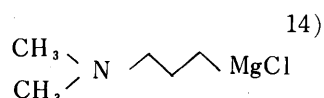
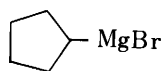
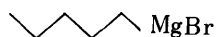


上記反応において、vinyl aldehyde は下記の化合物より生成物の酸性条件又は塩基性条件下での安定性を考慮して適当な化合物を選んだ。

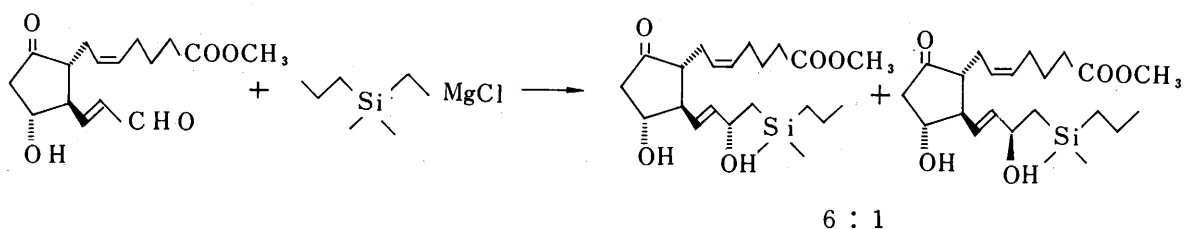
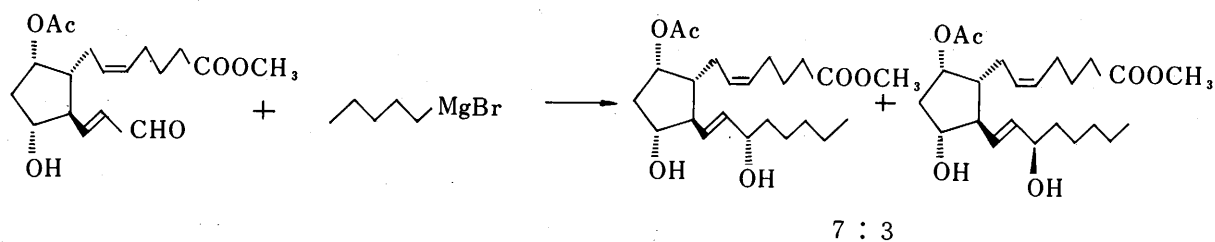




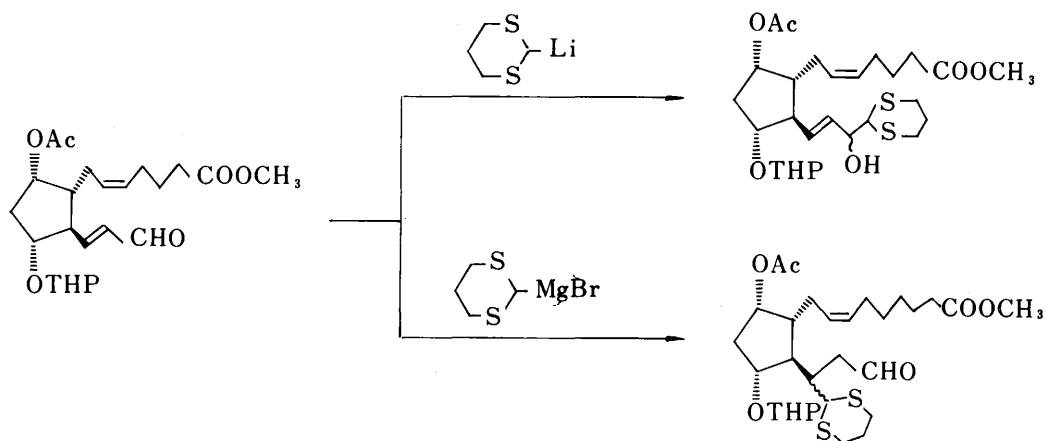
アルキルメタルは次の化合物が用いられた。



vinyl aldehyde は分子内に aldehyde の他に ester を有しているので、リチウム化合物またはグリニャー試薬との反応の際、反応条件が注意深くコントロールされた。夫々の反応生成物が40~90%の収率で得られ、これらの生成物は容易に相応する PG 修飾化合物に変換し得る。またこれらの反応で興味ある2つの知見が得られた。その1つはC-11の水酸基の保護されていない vinyl aldehyde とグリニャー試薬の反応において立体選択的に反応が進行し、生成物のC-15水酸基の $\alpha$ 体が $\beta$ 体に優先したことである。

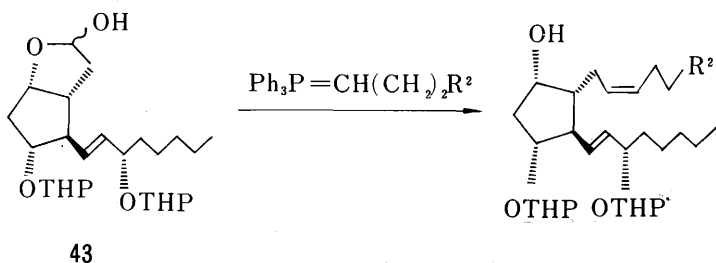
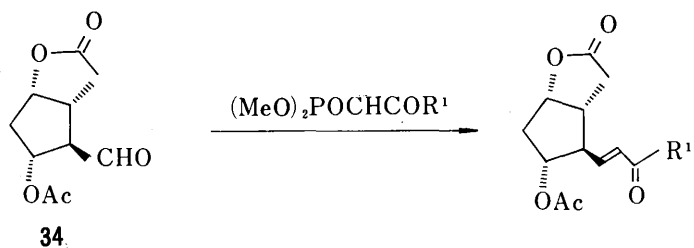


この立体選択性はC-11における酵素-金属結合による立体効果に起因すると考えられる。いま1つは vinyl aldehyde と 1,3-dithian との反応において、リチウム化合物を用いる場合は1,2-additionで進行し、グリニャー試薬を用いた場合は1,4-addition で進行したことである。

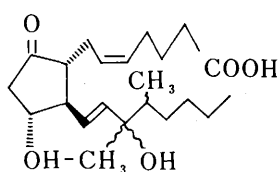


## VI その他のPG 修飾化合物の合成

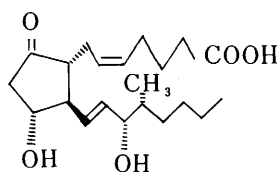
lactone **34**<sup>5</sup>より  $\omega$ -側鎖を導入する方法および lactol **43**より  $\alpha$ -側鎖を導入する方法はPG の側鎖修飾化合物の合成に効果的な方法である。



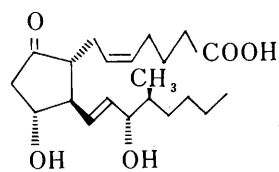
著者はこの合成ルートにしたがい、次の PG 修飾化合物の合成をおこなった。



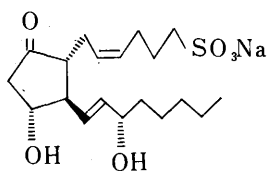
15, 16-dimethyl  $\text{PGE}_2$



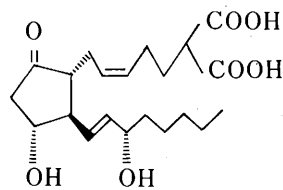
16(R)-methyl  $\text{PGE}_2$



16(S)-methyl  $\text{PGE}_2$



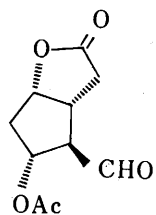
$\text{PGE}_2$  sulfonic acid analogue



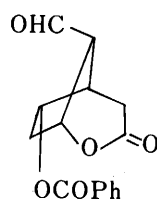
2-carboxy  $\text{PGE}_2$

## VII $\delta$ -lactone を経由する PG の合成

Corey の PG 合成中間体の  $\gamma$ -lactone **34**<sup>5</sup> は広く用いられている重要な化合物であるが不安定であるため  $\delta$ -lactone を経由する PG 合成を試みた。

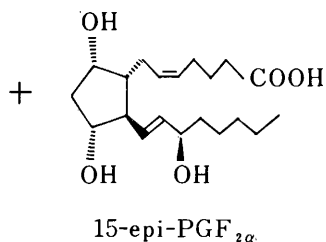
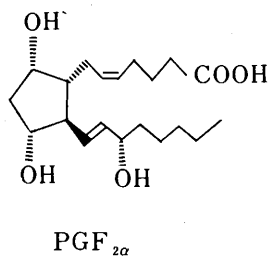
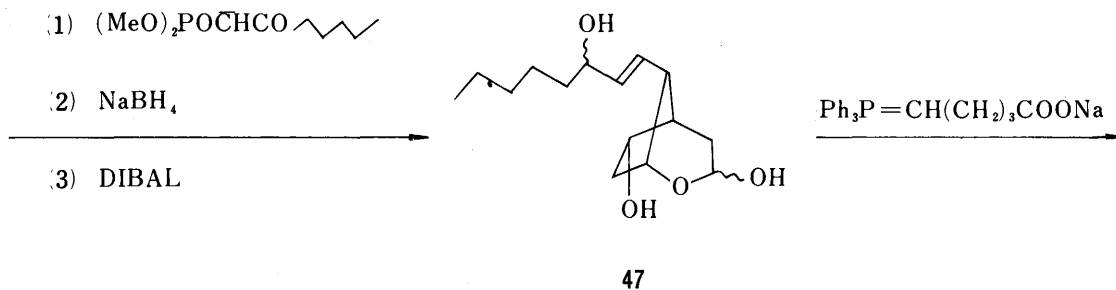
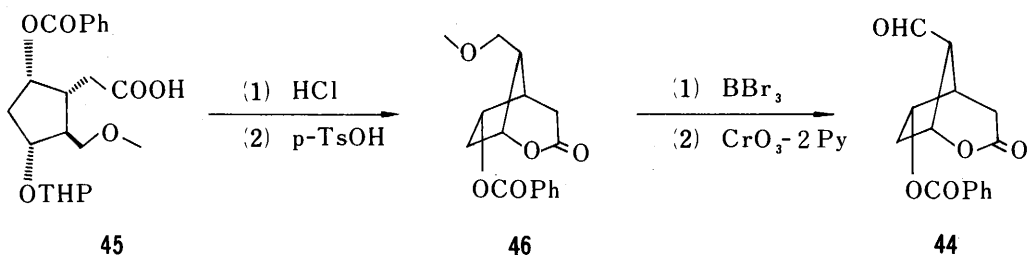


$\gamma$ -lactone 34



$\delta$ -lactone 44

$\delta$ -lactone 44は化合物45より得られる。 $\delta$ -lactone は  $\gamma$ -lactone に比し安定であり、4工程でPGF<sub>2 $\alpha$</sub> に導かれた。



## 結 論

PG 関連化合物の合成研究として、以下の様な新しい合成法を確立した。

1. 天然 PG の 1 つである PGD<sub>2</sub> の最初の化学合成法
2. 従来酵素的につくられていた trans- $\Delta^2$ -PG の合成法
3. PGH<sub>2</sub> の endodisulfide analogue の合成法
4. 酸に不安定な部分構造を有する 16-methylene PG および 16, 16-ethano PG の合成法
5. 新しい中間体 vinyl aldehyde を経る PG  $\omega$ -側鎖修飾化合物の合成法
6. 新しい中間体  $\delta$ -lactone を経る PG の合成法

## 論文の審査結果の要旨

本論文は優れた生理活性を有するプロスタグランジン(PG)の発見を目標として行なった PG の合成法に関する研究で、林氏は PGD<sub>2</sub> をはじめとして 11-dehydro-13, 14-dihydro PGE<sub>1</sub>, 11- $\beta$ -<sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub>, trans- $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub>, 16, 16-dimethyl-trans- $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub> methyl ester, PGH<sub>2</sub> の endodisulfide analogue, 16-methylene PG, 16, 16-ethano PG 等の合成に成功するとともに、vinyl aldehyde 中間体を用いる  $\omega$ -側鎖修飾 PG の新合成法及び  $\delta$ -lactone 中間体を用いる PG の新合成法を確立した。

この業績は合成化学上貢献するところ大で学位論文として価値あるものと認める。