The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	異項環プロスタグランジンの合成研究
Author(s)	西條, 成良
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32964
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

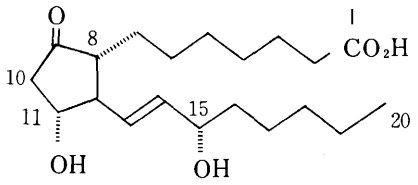
【4】

氏名・(本籍)	西條成良（さいじょうしげよし）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 4995 号
学位授与の日付	昭和55年5月26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	**異項環プロスタグランジンの合成研究**
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲 (副査) 教授 池原 森男　教授 枡井雅一郎　教授 田村 恭光

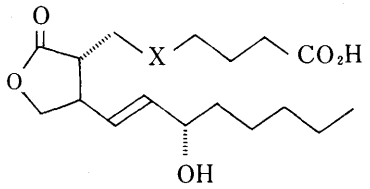
論文内容の要旨

緒言

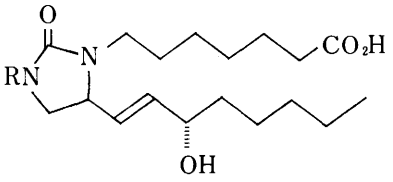
プロスタグランジン(PG)は，生体内組織に広く分布し，生体の機能調節物質として，重要な役割を果しており，これまでにPGAsからPGIsまでの化合物群の存在が知られている。PGは気管支拡張作用，胃液分泌抑制作用，血小板凝集作用などの多彩な作用を持つが，臨床的に応用する場合，作用の選択性，作用の持続性，化学的な安定性など，解決すべき重要な問題が多い。そのため，これら



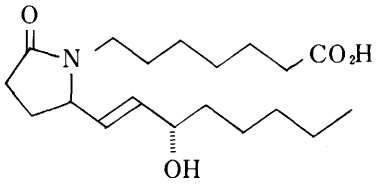
PGE₁



1.a, X＝CH_2CH_2;b,X＝CH$\overset{Z}{=}$CH



2.a, R＝H;b,R＝CH_3



3

Chart 1

天然ＰＧに代わるものとして，近年，種々の人工ＰＧの合成研究が盛んに行われている。著者は天然ＰＧの持つ問題点解決の一つの試みとして，ＰＧの五員環部にヘテロ原子を導入した異項環ＰＧ類(1, 2, 3) の合成研究を行った。(Chart 1)

第１章　10-Oxaprostanoidの合成

１）11-Deoxy-10-oxa PG E_1 の合成

ＰＧE_1の持つ化学的に不安定な要素を除くために，C_{11}-水酸基を五員環部に組み込んだ10-oxaprostanoid (1)の合成を行った。Nonanedioic acid(4)を出発物質として５行程でlactone triester(5a)を合成し，ついで5aの熱分解により，一方的に望むtrans配置のlactone acid(5b)を得た。5bを活性エステル誘導体(thiol ester or mixed anhydride)とし，Raney Ni[1]もしくは，$NaBH_4$[2]で選択的に還元してalcohol体(5c)を得，Pfitzner-Moffatt酸化[3]でaldehyde体(5d)に導いた。5dにWittig反反応[4]，$NaBH_4$還元，epimer混合物(6b, 6c)の分離を行い，15α-alcohol(6b)を得た。6bのアルカリ加

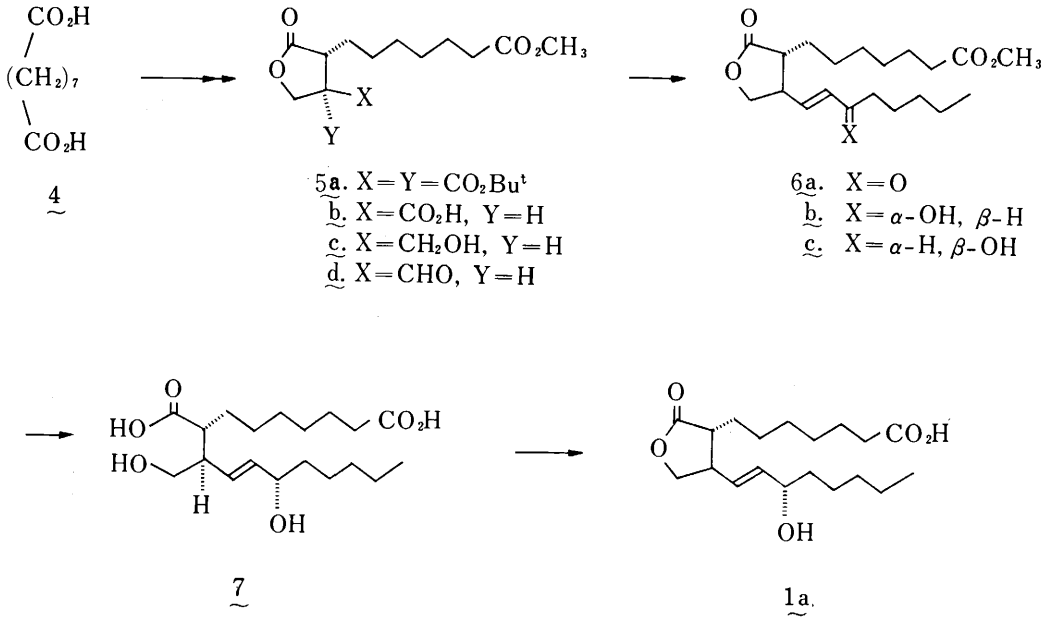


Chart 2

水分解では，ラクトン環が開環したdiacid(7)が得られるので，酸触媒の存在下に加熱し，再閉環により11-deoxy-10-oxa PGE_1(1a)を得た。(Chart 2)

２）3, 7-Dioxabicyclo[3, 3, 0]octane-2, 8-dione類の合成

10-Oxaprostanoidの，より簡便な合成法として，中間体に全く新しい骨格を有するdilactone(12)を考え，その合成を行った。Diethyl 2-formylsuccinate(8)[5]を出発物質として，３行程でlactone ester(9)を合成し，A,B別途の経路により，10-oxaprostanoidの合成中間体となる12b, 12cと共に，種々の置換dilactone(12)を好収率で得た。12bは12aの三重結合を選択的に還元することにより，収率よく得られる。(Chart 3)

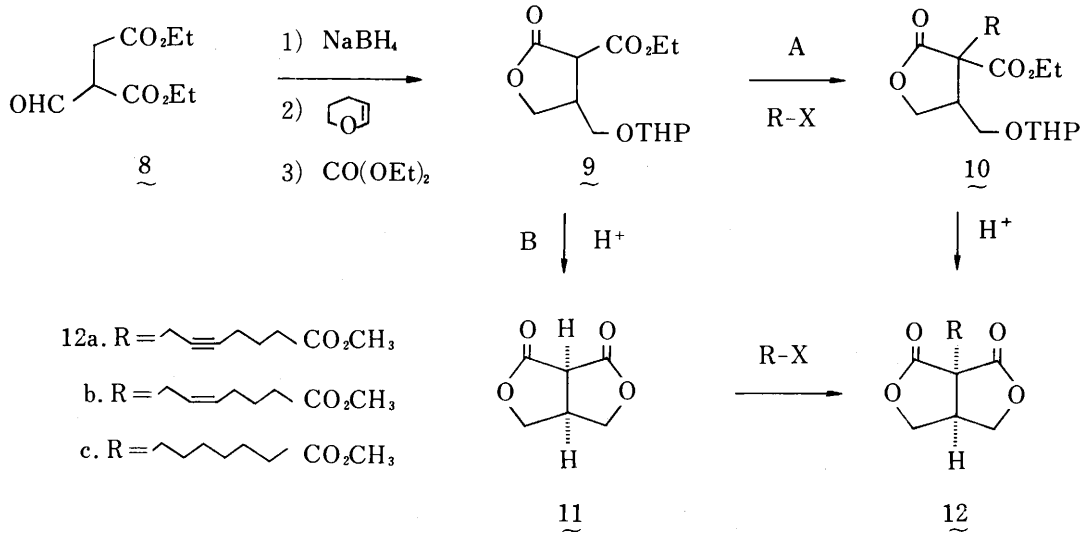


Chart 3

3）11-Deoxy-10-oxa PGE_2の合成

Dilactone(12d)を酢酸中，酢酸カリウムで処理すると，容易にラクトン環が開環し，脱炭酸を伴って，trans体(13)とcis体(14)の混合物が得られる。他方12を含水ピリジン中，酢酸カリウムで処理するとtrans alcohol(15d)のみが収率よく得られた。そこでこの条件下，dilactone(12c)の開環反応を行い，側鎖のエステル基を損うことなく，11-deoxy-10-oxa PGE_1(1a)合成の中間体に一致するtrans alcohol(5c)を得た。またdilactone(12b)からも好収率でtrans alcohol(15b)を得た。15bからは前述の1aの合成に準じて各反応を行い11-deoxy-10-oxa PGE_2(1b)を得た。(Chart 4)

第2章　8, 10-Diazaprostanoidの合成

PGのC_8位に窒素原子を導入することによってC_8-C_{12}位trans配置という立体的な要素が除外できると同時に天然アミノ酸の利用が可能になることから合成がより容易になると考えて，8, 10-diazaprostanoid(2a, 2b)の合成を行った。

dl-Asparagineより得られるcarboxylic acid(16a)[6]を出発物質とした。16b は塩基性条件下において興味ある挙動を示した。すなわちジメチルホルムアミド(DMF)中，水素化ナトリウム(NaH)で処理すればbenzyloxycarbonyl(CbZ)基の転位が容易に起り，ついでメチル化すると3-methyl体(18a)が得られた。なお転位成績体(17)も収率よく安定に単離できた。

一方，ジメトキシエタン(DME)中，炭酸カリウムの存在下でメチル化すればCbz基の転位は起らずに1-methyl体(20a)が好収率で得られた。18a, 20aの各々の構造は既知diamino acid(19)[7]からの別途合成ならびに1, 3-dimethyl体(21)へ導くことにより明らかにした。(Chart 5)

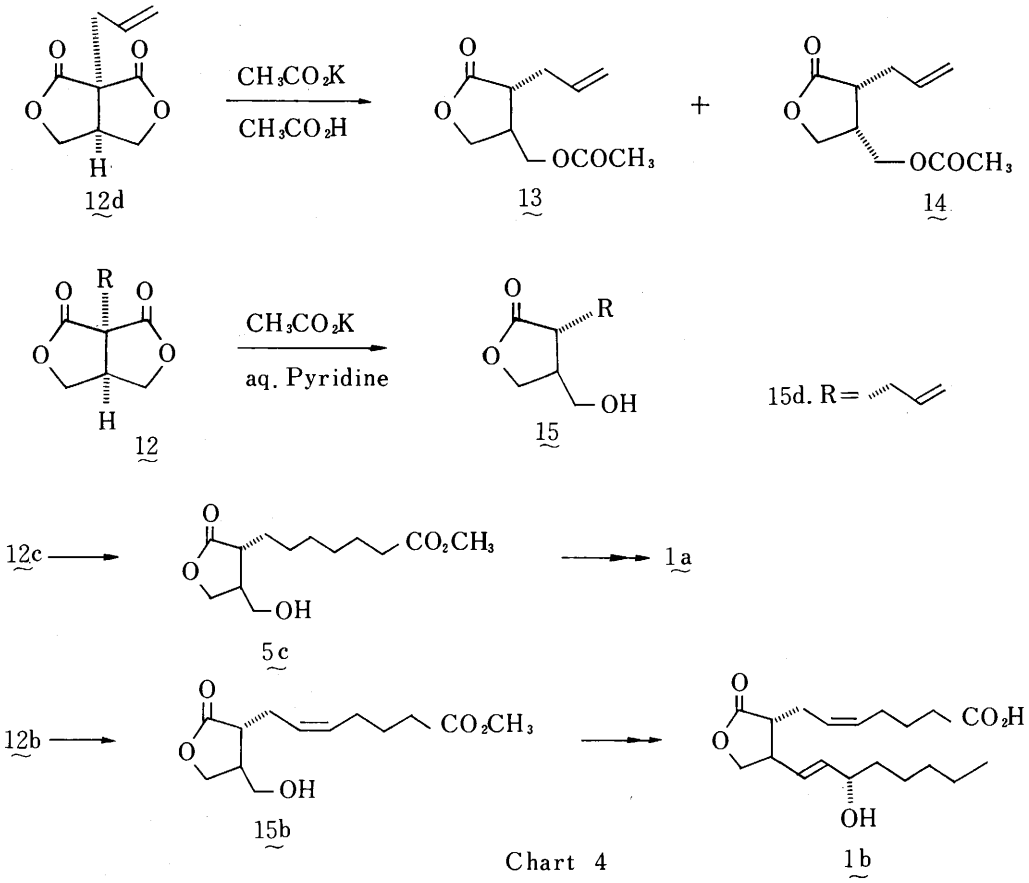


Chart 4

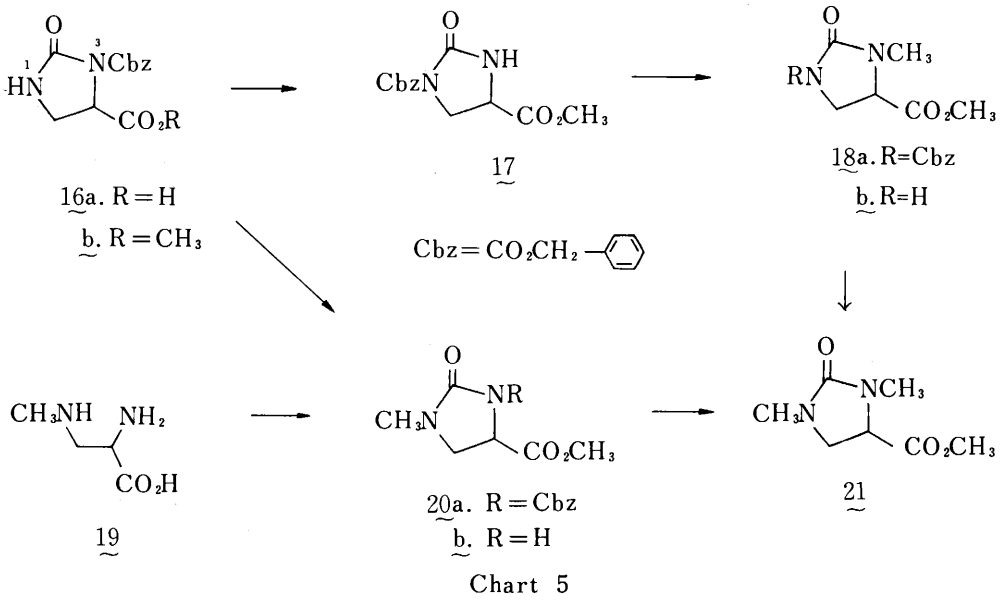


Chart 5

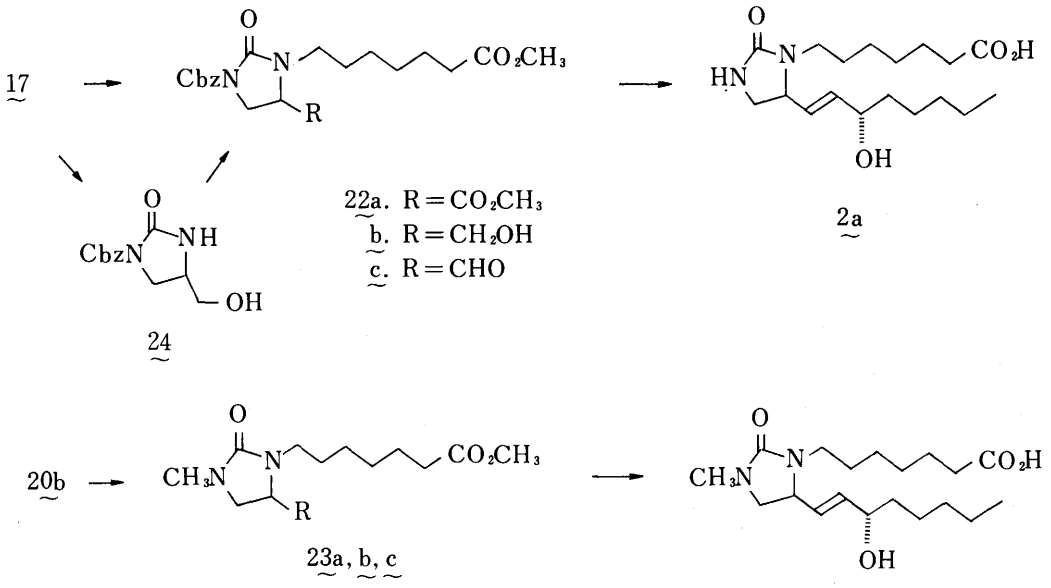


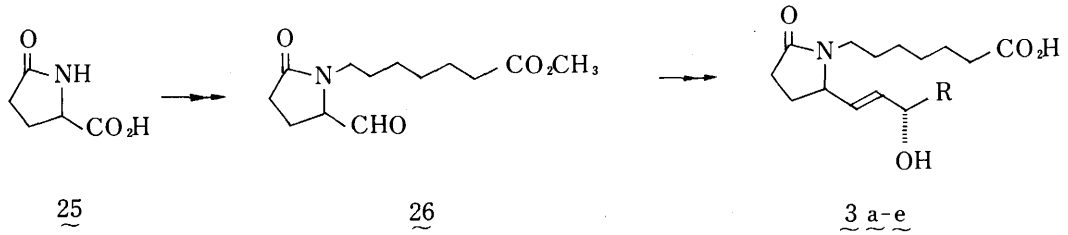
Chart 6

つぎに17から11-deoxy-8, 10-diaza PGE_1(2a)を，さらに20bから11-deoxy-10-methyl-8, 10-di-diaza PGE_1(2b)の合成を行った。まず17をDMF中NaHで処理後，N-アルキル化して22aを得，22aを$NaBH_4$で還元すると，環上のエステル基が選択的に還元を受けたalcohol体(22b)が得られた。この選択的還元の事実は24を経由する別途合成により明らかにした。22b以降は1aの合成の際の反応に準じて，2aの合成を行った。さらに20bから同様の反応を経由して10-methyl体(2b)をも合成した。(Chart 6)

第3章　8-Azaprostanoidの合成

1）dl-11-Deoxy-8-aza PGE_1の合成

8, 10-Diazaprostanoidの合成と同じ観点から，まずdl-11-deoxy-8-aza PGE_1(3a)の合成を行った。



a. R = C_5H_{11} ; b. R = C_6H_{13}

c. R = $(CH_2)_3CH(CH_3)_2$;　d. R = $(CH_2)_5OC_2H_5$;　e. R =

Chart 7

dl-Pyroglutamic acid(25)を出発物質とし，6行程を経て重要中間体であるaldehyde体(26)を得た。26からは，同様の反応を経由して，目的の3aとともにω-側鎖(C_{13}-C_{20})を修飾したいくつかの関連化合物(3b-e)を合成した(Chart 7)。

2) (12R, 15S)-(-)-11-Deoxy-8-aza PGE_1の合成

dl-11-Deoxy-8-aza PGE_1(3a)に強い気管支拡張作用が認められたので，その薬理学的興味より可能な四種の光学活性体(R-3a, R-28, S-3a, S-28)の合成を行った。

(R)—(+)-Pyroglutamic acid(R-25a)を出発物質とし，9行程を経て，天然PGと同一配置を有する(R-3a)と，そのC_{15}-epimer (R-28)を得た。(S)-(-)-Pyroglutamic acid(S-25a)からは，全く同様の反応経路に従ってS-3a及びS-28を得た。(Chart 8)

以上合成した光学活性体の純度を以下のようにして決定した。alcohol体(R-25c)を接触酸化[8]してR-25aに変換し，反応の前後においてR-25aの比旋光度の値に変化のないこと，またR-3aから導かれるacetate(29)をオゾン分解し，既知化合物の(S)-(+)-2-hydroxyheptanoic acid(31)[9]およびaldehyde体(R-26)を経由してalcohol体(R-27)へ導き，各々対照化合物の比旋光度に一致することにより明らかにした。(Chart 9)

次に四種の立体異性体の内，天然PGと同一配置を有するR-3aに特に強い気管支拡張作用が認め

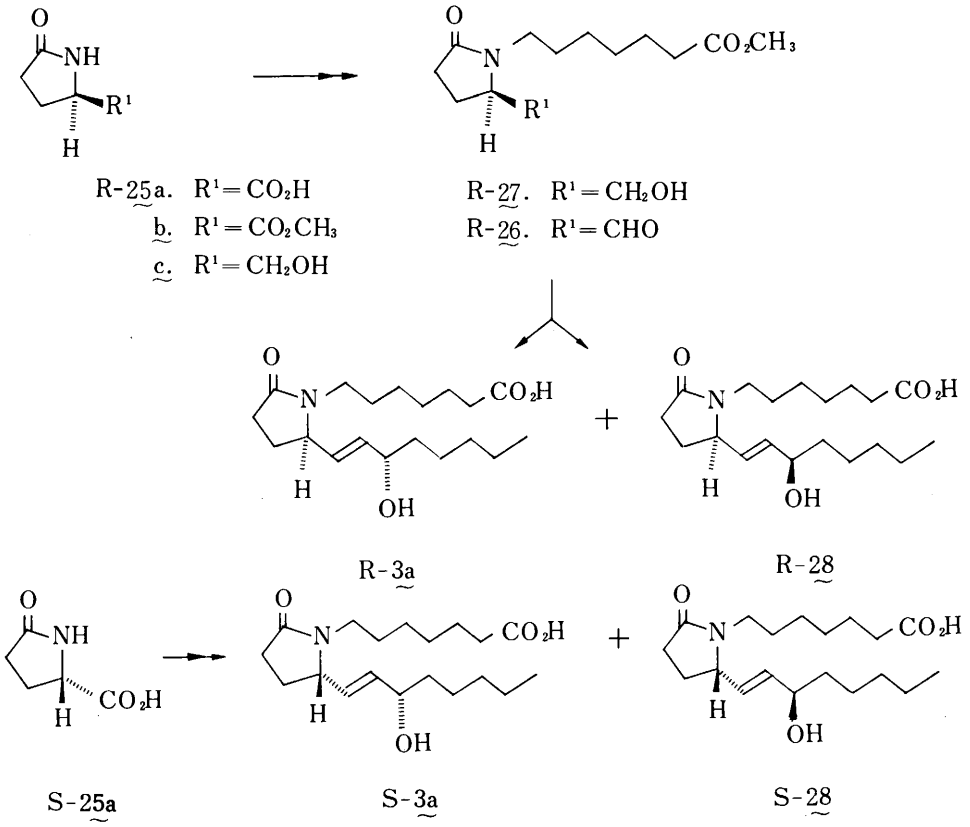


Chart 8

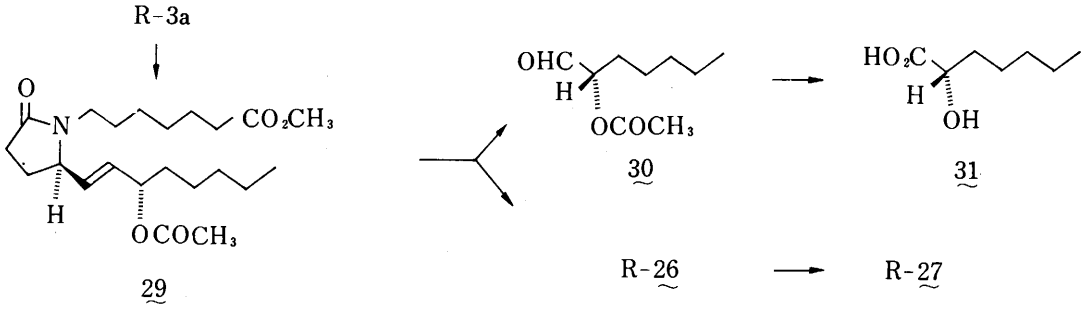
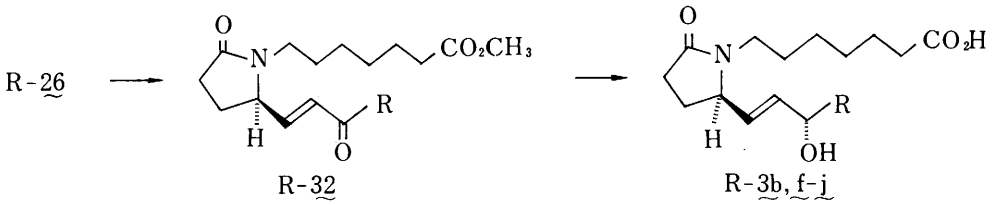


Chart 9

られたのでaldehyde体(R-26)を重要中間体としてR-3aのω-側鎖を修飾したいくつかの(12R, 15S)-(-)-8-azaprostanoid(R-3b, f-j)の合成を行った。(Chart 10) 以上合成した3a-jの中でR-3gが最も有効な気管支拡張作用を示すことが明らかとなった。



3b. R = C_6H_{13}; f. R = C_4H_9; g. R = C_7H_{15}
h. R = C_8H_{17}; i. R = C_8H_{19}; j. R = $C_{10}H_{21}$

Chart 10

結　論

1. Nonanedioic acid(4)を出発物質として11-deoxy-10-oxa PGE_1(1a)を合成した。また1aおよび11-deoxy-10-oxa PGE_2(16)の共通の中間体として，全く新しい骨格を有する3, 7-dioxabicyclo-[3, 3, 0]octane-2, 8-dione類(12)の合成法を確立し，この12からtrans 2-substituted-3-hydroxymethyl-4-butanolide(15)を一方的に得る方法を見い出し，この反応を利用して1aおよび1bを合成した。

2. dl-Asparagineから導かれるmethyl 3-benzyloxy-carbonyl-2-oxo-4-imidazolidinecarboxylate(16b)のbenzyloxycarbonyl(Cbz)基の塩基の種類による転位の有無を明らかにし，転位成績体(17)から11-deoxy-8, 10-diaza PGE_1(2a)を，また転位しない化合物(20a)から11-deoxy-10-methyl-8, 10-diaza PGE_1(2b)を合成した。

3. dl-Pyroglutamic acid(25)を出発物質としてdl-11-deoxy-8-aza PGE_1(3a)および3aのω-側鎖を修飾した化合物(3b-e)を合成した。3aに特に強い気管支拡張作用が認められたので，(R)-(+)-pyroglutamic acid(R-25a)ならびに(S)-(−)-pyroglutamic acid(S-25a)から出発し，3aの可能

な4種の立体異性体(R-3a, R-28, S-3a, S-28)を合成し，それらが光学的に純粋であることを明らかにした。さらに天然型(12R, 15S配置) のω-側鎖を修飾した化合物(R-3b, f-j)を合成した。それらの中で，R-3gが最も有効な気管支拡張作用を示すことが明らかとなった。

References

1) G. B. Spero, A. V. Mclntosh, Jr., and R. H. Levin, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1907 (1948).
2) K. Ishizumi, K. Koga, and S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **16**, 492(1968).
3) K. E. Pfitzner and J. G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc., **88**, 5661, 5670(1965).
4) E. J. Corey, N. W. Weinshenker, T. K. Schaaf, and W. Huber, J. Am. Chem. Soc., **91**, 5675 (1969).
5) T. Yoshioka, Yakugaku Zasshi, **75**, 622(1955).
6) F. Schneider, Ann. Chem., **529**, 1(1937).
7) A. Vega, E. A. Bell, and P. B. Nunn, Phytochem., **7**, 1885(1968).
8) H. Paulsen, W. Koebernick, and E. Autschbach, Chem. Ber., **105**, 1524(1972).
9) D. H. Nugteren, D. A. van Dorp, S. Bergström, M. Hamberg, and B. Samuelsson, Nature, **212**, 38(1966).

論文の審査結果の要旨

プロスタグランジン(PG)は，気管支拡張，胃液分泌抑制，血小板凝集抑制など，その多彩な生理作用のため，臨床応用を指向した人工PGの合成研究においては，化学的安定性のほか，生理作用の選択性，持続性などが望まれている。

本論文は，これらの視点から，天然PGの五員環部にヘテロ原子を導入した異項環PG類として，10-oxaprostanoid, 8, 10-diazaprostanoid, 8-azaprostanoidについて合成研究を行っている。そして，10-oxa体は新しい炭素骨格を有する合成中間体を利用する方法，8, 10-diaza体はアスパラギン，8-aza体はピログルタミン酸などのアミノ酸を出発物質とする方法など，新しい発想に基づく新規合成法を確立するとともに，強い気管支拡張作用を示す人工PGの合成に成功している。

以上の成果は，薬学博士の学位請求論文として充分価値あるものと認められる。