

プロスタサイクリン類縁体および関連化合物の合成研究

1983年

鳥澤 保廣

目 次

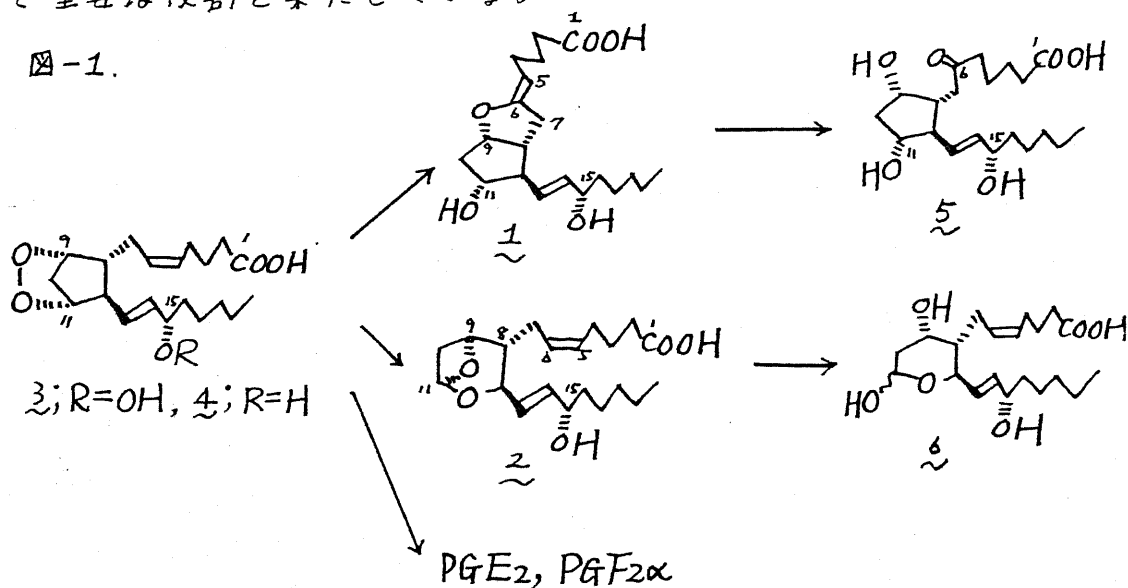
序 論		(1)
本 論		
第1章	スルフェニルブロミドの分子内付加反応を用いる 9(0)-Thia- Δ^6 -PGI ₁ の合成	(13)
第2章	ビニルスルフィドの異性化反応を利用した 9(0)-Thia- Δ^6 -PGI ₁ の改良合成	(25)
第3章	α -ハロアルキルスタナンを用いる新合成反応の 開発とそのPG合成への応用	(31)
第4章	新しいプロスタサイクリン炭素類縁体9(0)-Methano- $\Delta^{6,(9\alpha)}$ -PGI ₁ の合成	(54)
第5章	セブチルジメチルシリルおよびセブチルジフェニルシリル エーテルの新しい反応性とそれを利用した 11-epi- PGF ₂ α の合成	(65)
総 括		(76)
謝 辞		(79)
実験の部		
第1章の実験		(81)
第2章の実験		(97)
第3章の実験		(103)
第4章の実験		(128)
第5章の実験		(141)
文献および註		(153)

序 論

I. PGI₂ と TXA₂

アラキドン酸より生合成される生理活性物質の中で新しいプロスタグランジン(PG)として登場し、注目されている化合物にプロスタサイクリン(PGI₂, 1)とトロンボキサンA₂(TXA₂, 2)がある。^{1,2,3)} この両者は共通の生合成中間体であるPGエンドペーオキサイド(PGG₂, 3 または PGH₂, 4) から生合成され、きわめて化学的に不安定であるが、従来の Primary PG (PGE, F など) よりはるかに強力な生理作用を血液血管系で示すことが知られている。そして興味深いことにこの両者は見かけ上相反する、いわば陰陽の作用を有しとくに循環器系の恒常性維持にきわめて重要な役割を果たしている。

図-1.



すなわち血小板においては主に TXA₂ (2) が生成され、その凝集を惹起し血管を収縮させる。一方血管壁においては 1976 年に至り、Vane らによって発見された PGI₂ (1) が主に産生されるが、1 は PGE₁ の 20 倍もの強力な血小板凝集阻止作用を有し、同時に

強力な血管平滑筋弛緩作用を有している。しかしながら両者は共にきわめて不安定であり生理条件下で 1 は半減期約3分で不活性な安定代謝体6-ケト-PGF_{1α} (5) へと変換され、2 は半減期30秒で直ちに安定代謝体トロンボキサンB₂ (TXB₂, 6) へと変換される。とくにTXA₂ の不安定性は、その直接的な構造決定が不可能な程でありTXA₂ の構造は6を含む各種誘導体からの推定された構造である。これら2つの不安定な物質のバランスにより、血小板の凝集や血管の恒常性が巧妙に維持されていると考えられる。

何らかの要因により、このPGI₂-TXA₂系の均衡がくずれPGI₂の産生が抑えられてTXA₂の生成が優位になると、場合に血栓症や心筋硬塞、動脈硬化などの種々の血管系の病態が引き起こされるものと推察される。したがって各種循環器疾患に対する新しい医薬の創造という観点からこれら2つの物質の生化学的ならびに有機化学的研究はきわめて重要な意味をもつと考えられる。とくにPGI₂はTXA₂により引き起こされる血管系の病態を抑え、また正常に戻すための薬物としての直接的な応用の可能性を秘めている。^{4,5)}

II. PGI₂の医薬としての可能性

PGI₂は37℃, pH 7.6の生理的条件下で約3分の半減期であるが、そのナトリウム塩は比較的安定となるところから目下Wellcome社が中心となつて各種循環器系疾患への適用を検討中である。^{4,5)}しかしPGI₂をより好ましい形で積極的に医薬として利用することを考えると、その生理作用と化学的安定性についてさらに吟

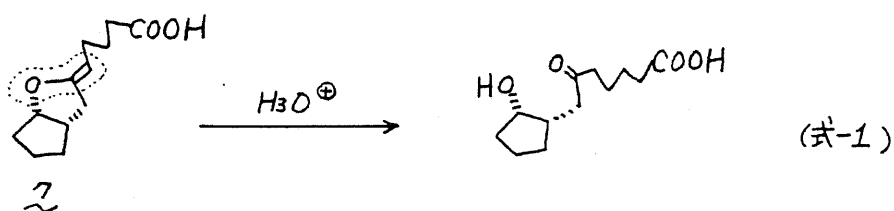
味する必要がある。PGI₂は上記の血小板凝集阻止作用の他、様々な作用を併せ持っている。血管平滑筋弛緩(拡張)作用については先にも触れたが、このために血圧降下が起こる。理想的な医薬としては作用が分離され、可能なかぎり選択的な作用をもつ(副作用の少ない)ものが望ましい。PGI₂は循環器系での強力な作用をもっているが他のPrimary PGも、持っている様な子宮収縮作用や黄体退化作用を欠いている点は注目に値する。さらに消化管において産生される主なPGはPGI₂であることがわかっておりその消化管における役割も見逃せない。すなわちPGI₂には消化液の分泌調節作用があり細胞保護効果と相まって抗潰瘍作用を示すことが知られている¹⁾。胃潰瘍の要因としてはShayによると攻撃因子(胃酸等)と防御因子とのバランスのくずれが重要であり、既存の抗潰瘍薬は攻撃因子のみを抑えるものが主であった。PGI₂は消化液分泌抑制と細胞保護の両面から働く新しいタイプの抗潰瘍薬として期待がもたれている。

PGI₂の生体における全体像はいまだ完全に解明されたとはいえない状況であるが、先の抗血小板凝集作用と関連し、がん転移阻止効果が議論されるに至っており、また老化との関連についても注目すべき結果が得られている²⁾。このようにPGI₂は循環器系を中心とした広範な適用範囲をもつ医薬として高い潜在的な価値を有する標的と結論される。その反面、これらの総合的な(多種多様な)生理作用をいかに抑制し(分離し)選択的な作用をもつ医薬とするかという点が解決すべき大きな問題となっている。

一方PGI₂の化学的不安定性であるが、その原因はビシクロ型

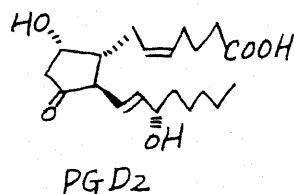
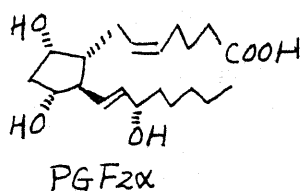
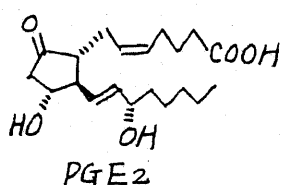
をしたエノールエーテル(bicyclic enol ether)の異常ともいえる酸に対する不安定性である。すなわち PGI_2 (1) は通常のエノールエーテルと異なりシリカゲル TLC 上でも容易にプロトン化を受け、加水分解した 6-ケト体(5)に変換される。この加水分解の受け易さはビシクロ型エノールエーテル(e.g. 7)に特有の反応性とも考えられ、また分子内 $COOH$ 基からの分子内プロトン化による促進効果のため⁶⁾とも考えられる(式-1)。いずれにせよこのような化学的不安定性は先の生理作用の多様性とともた医薬品としての利用に際し何らかの改善を要すべき問題と考えられる。

図-2



主な Primary PG とその生理作用

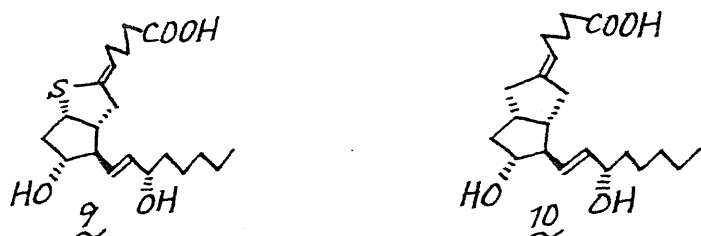
<u>PG E</u> ; 血圧降下	<u>PG F</u> ; 血圧上昇
血管拡張	血管収縮
血小板凝集阻害(E_1)	腸管運動亢進
胃液分泌抑制	子宮収縮
腸管運動亢進	黄体退化
子宮収縮	気管支収縮
気管支拡張	
	<u>PG D</u> ; 血小板凝集阻害



III. PGI₂ 安定型類縁体の合成

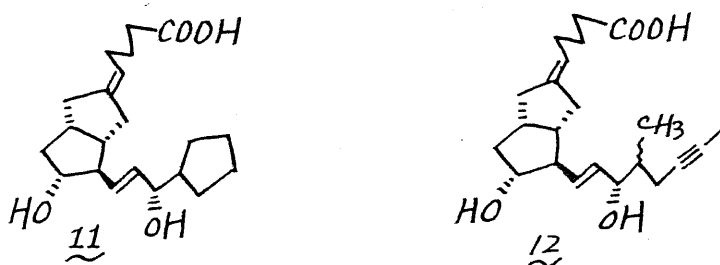
PGI₂ の医薬への応用を目指しその化学的不安定性と生理作用の多様性を克服するために化学的に安定でかつ PGI₂ のもつ好ましい作用をある程度保持した各種類縁体の合成が活発に展開されてきた。²⁾ 初期の類縁体合成の基本方針となるものは PGI₂ の不安定性の原因となるエノールエーテル部の酸素原子を薬理的に等価でかつ化学的な安定性の増大が期待される他の原子で置き換えるというものであった。このような方針にのっとり、PGI₂ の硫黄類縁体である 9(0)-Thiaprostacyclin (9) および炭素類縁体である 9(0)-Methanoprostacyclin (Carbacyclin, 10) が著者の属する研究室^{2,8)}をはじめ内外の数カ所のグループ²⁾ によって合成された。そしてこれら2つの類縁体は予期した通りの化学的、生物学的挙動を示した。すなわち Thiaprostacyclin (9) は PGI₂ より安定であり低温(-20℃)で長期間保存が可能であるばかりか PGI₂ の約 $\frac{1}{5}$ ~ $\frac{1}{10}$ の強い血小板凝集阻止作用を示した。さらに興味深いことに 9 は比較的弱い血圧降下作用しか示さず、作用の分離という点においても改善が見られた。⁹⁾ 一方 Carbacyclin (10) は PGI₂ よりはるかに安定であり室温で長時間放置しても全く分解しないことがわかった。加えて 10 は PGE₂ と同程度すなわち PGI₂ の $\frac{1}{20}$ ~ $\frac{1}{30}$ 程度の血小板凝集阻止作用を示し、かつ PGE₂ と同程度の血圧降下作用をも有していることが明らかとなっている。²⁾ 10 における化学的安定性の飛躍的な増大は医薬としての利用に大きな期待をもたせるものであるが、作用の強さと分離という点では若干問題があり、また 10 の代謝速度が PGI₂ と同程度に速いという難点もある。求められる理想的な類縁体

図-3



は PGI_2 より安定でかつ作用が強く同時に作用の選択性が優れた化合物であり現在 10 の基本骨格を有し異なる ω -鎖 (lower chain) をもつ各種の Carbacyclin 誘導体が活発に合成されている。^{4,5)} その中でも小野薬品のグループによるシクロペンタン誘導体 OP-41483 (11) とシェーリング社による Ciloprost (12) は作用の増強と分離においてかなりの改善がみられ、各々 Phase I が終わり Phase II の clinical trial に至っているといふことである。

図-4

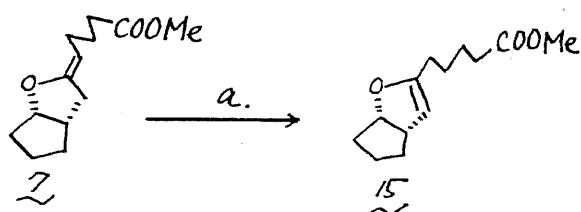
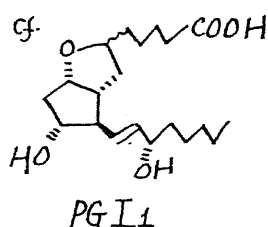
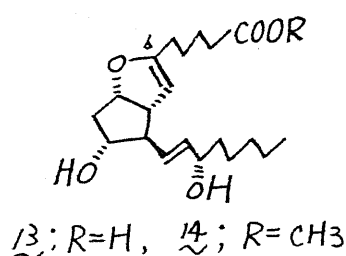


IV. Δ^6 - PGI_1 安定型類縁体の合成

PGI_2 類縁体合成において Carbacyclin (10) の登場は医薬品合成という観点から大きな示唆を与えるものであつたが、著者の属する研究室ではさらに生物活性と合成化学的見地から興味をもたれる新しい骨格の探索とその合成法の開発をめざし独自に研究を展開した。 PGI_2 の 2 重結合異性体である Δ^6 - PGI_1 (13) は生体より単離されたという報告はいまだないが、Pace-Asciak らの報告⁶⁾ との関連でその生体内での生成の可能性が強く示唆されている⁷⁾。

* PGI_1 の構造は次図に示すような PGI_2 より 2 重結合の -1 つ少ないものである。

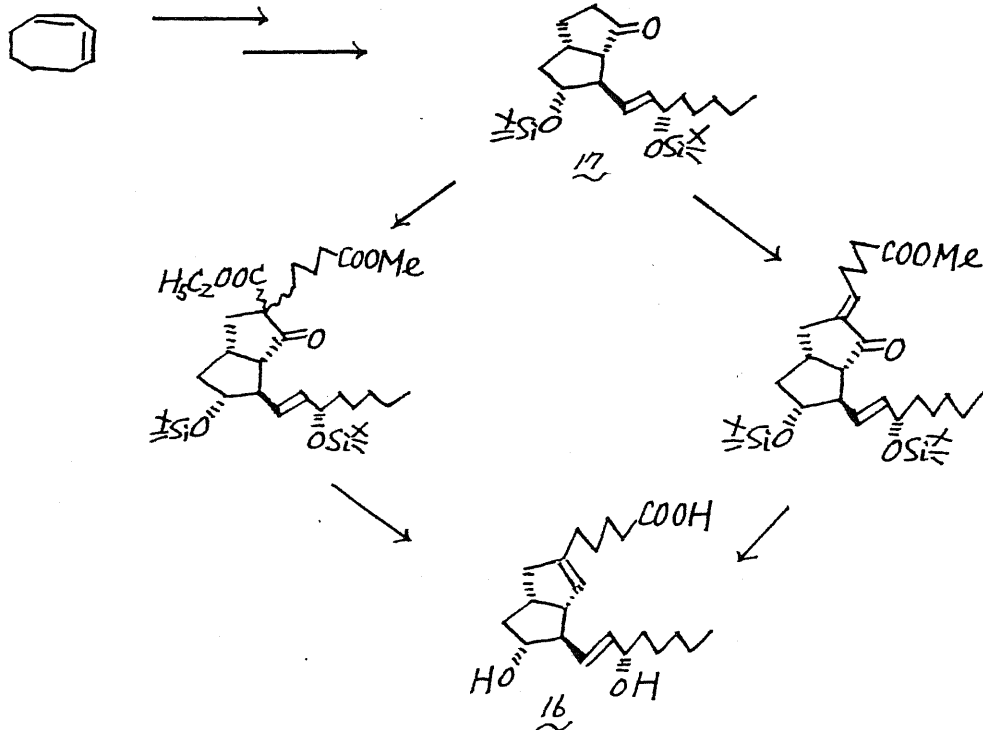
図-5



a. anhyd. TsOH, benzene
(式-2)

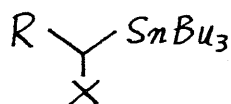
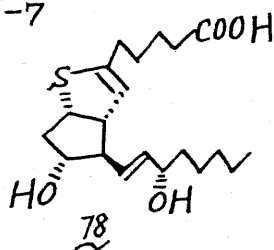
著者の属する研究室では PGI₂ の異性化により Δ⁶-PGI₁ (13) が生成するのではないかと考えモデル系でのエノールエーテルの酸触媒異性化に成功している (式-2)。⁽¹²⁾ しかし PGI₂ メチルエステルから 14 への酸触媒異性化には成功しなかった。⁽¹³⁾ これに対し小野薬品のグループは PGI₂ メチルエステルおよび 6-ケト-PGF_{1α} メチルエステルから 14 の化学合成に成功し、その生物活性と化学的性質を明らかにした。⁽¹⁴⁾ すなわち 14 は PGI₂ よりやや弱い PGE₁ の 11.7 倍の強力な血小板凝集阻止作用を有する興味ある化合物であることがわかった。その反面、14 は PGI₂ と同様化学的にきわめて不安定であり容易に加水分解され 6-ケト体へと加水分解されることも明らかとなった。そこで著者の属する研究室ではより選択的な生理作用を有する PGI₂ アナログの合成を意図し Δ⁶-PGI₁ の安定型類縁体合成に着手した。まず化学的安定性の面から最も有望であると考えられる 13 の炭素類縁体 9(0)-Methano-Δ⁶-PGI₁ (16) の合成を計画し、重要中間体 (17) を経る 2 つの異なるルートにより、その dl 体合成に成功している (図-6)。⁽¹⁵⁾

図-6



しかしながら dl -16 は血小板凝集阻止および血圧降下作用において PGI_2 の $\frac{1}{25}$ 程度の弱い活性を示したにすぎなかった。そこで著者は Δ^6 - PGI_1 類縁体の構造活性相関を明らかにするため、また同時により優れた PGI_2 類縁体を探索するという目的から 13 の硫黄類縁体である 9(0)-Thia- Δ^6 - PGI_1 (18) の光学活性体での合成に着手した。

図-7



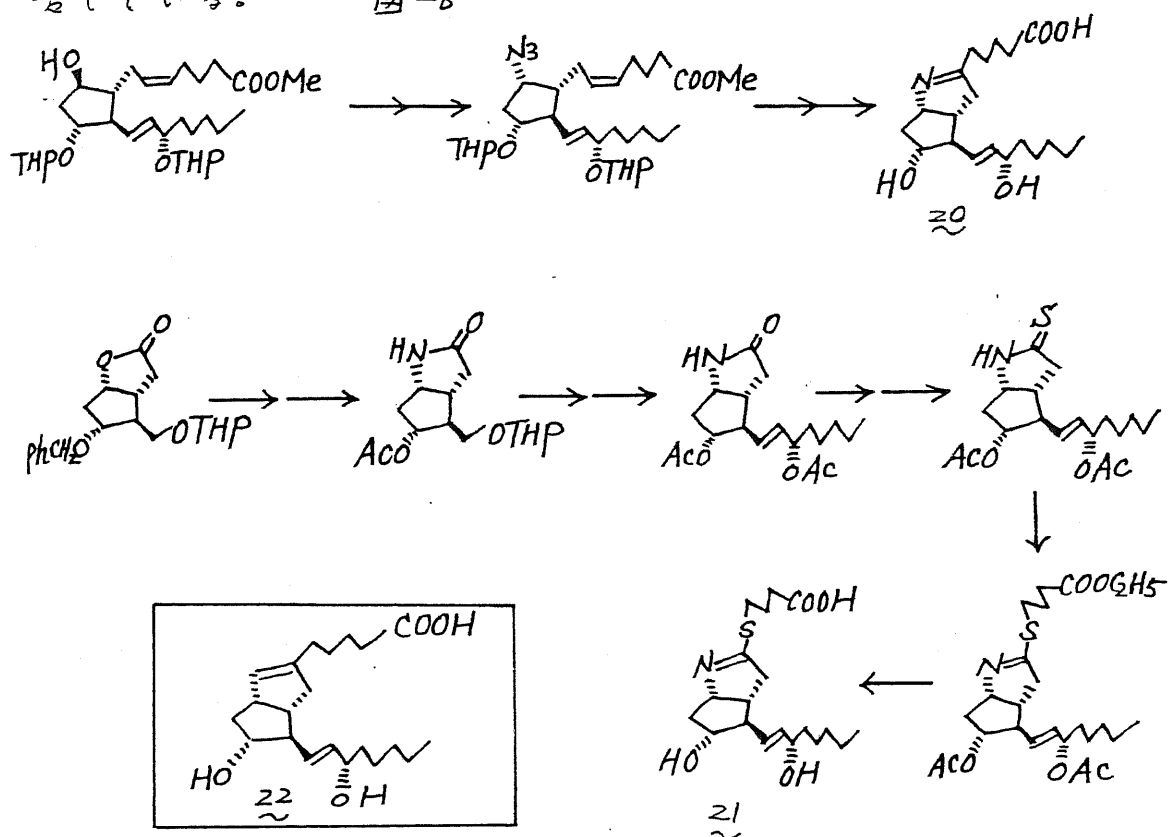
19; X = Cl, Br, I

本論文の第1章では著者による 18 の最初の合成について詳述し、同時にこの過程で生じた PG 合成上の問題点についても言及する。この研究の結果、18 の簡便な改良合成法の開発が必要となり著者らは 18 の有する ビニルスルフィド構造の反応性について検討を重ね興味ある知見を得ることができた。そこで第2章ではビニルスルフィドの新しい反応性を利用した 18 の改良合成について詳述する。さらに第3章においては第1章の研究過程において生じた PG 合成上の未解決の問題への直接的なアプローチとして著者が開発した α -ハロアルキルスタナン(19)を用いる新合成反応についてその基礎的研究から 18 の合成に至るまでの研究成果に關し詳述する。またこのようにして得られた 18 の生物活性についても併せて言及する。

V. 新しい PGI_2 炭素類縁体 9(α)-Methano- $\Delta^6(9\alpha)$ - PGI_2 の合成

以上のように Δ^6 - PGI_2 の安定型類縁体合成を展開しこれらの生物活性を詳細に検討した結果ビシクロ型 δ 員環の 6,7 位に 2 重結合をもつ Δ^6 - PGI_2 骨格は生物活性の面で PGI_2 骨格を凌駕するものではないことがわかった¹⁶⁾。一方著者らの研究とほぼ時を同じくして世界各所で新しいタイプの PGI_2 類縁体合成が活発に行なわれ、興味ある成果が続々と報告された。1978年 Upjohn 社の Bundy と Baldwin は PGI_2 の 2 重結合異性体と考えられる 9-deoxy-9 α ,6-nitrilo- PGI_2 (20) の合成に成功し 20 が血小板凝集阻止作用において PGI_2 と同程度の活性を示すことを明らかにした¹⁷⁾。一方 Hoechst 社の研究陣は類似の含硫黄類縁体 Hoe 892 (21) を合成し、21 も PGI_2 と同程度の強い活性を有することを報

告している。¹⁷⁾ 図-8



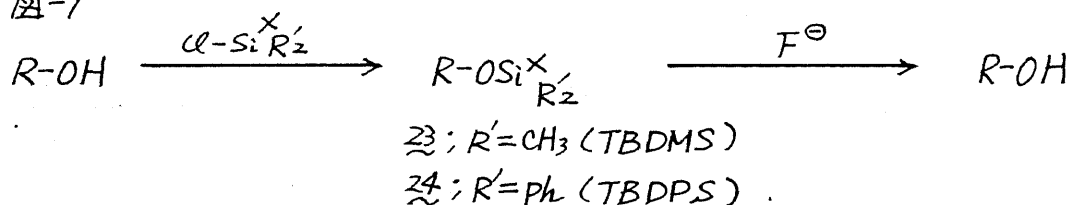
この2つのアナログに関し興味深いことは、これらがPGI₂とは異なる位置に二重結合を有するにもかかわらずPGI₂と同程度の強い活性を有するという点である。これらのアナログの強い活性がその含有するヘテロ原子に由来するものであるのか、あるいはその6,9α-位に存在する不飽和結合に起因するものであるのかは構造活性相関の上から非常に興味をもたれる問題である。このような示唆に富む事実と著者らの先の研究成果を合わせ著者はより魅力的なPGI₂アナログとして新たに炭素類縁体(22)をデザインし、その光学活性体での合成に着手した。本論文の第4章においては著者による22の最初の合成について

その興味ある生物活性とともに詳述する。

Ⅶ. tert-ブチルジメチルおよびtert-ブチルジフェニルシリルエーテル の新しい反応性とそれを利用した 11-*epi*-PGF_{2α} の合成

プロスタグランジンや他の水酸基を含む天然物(糖、核酸、マクロライド)の合成研究においては水酸基の保護-脱保護という過程が重要な側面をなしている。数ある水酸基の保護基の中で現在最もよく使われているものに 1972 年 Corey らによ、て導入された tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)エーテル(23)がある。¹⁸⁾彼らはその先駆的な報文¹⁸⁾の中で TBDMS エーテルを用いた PG 合成中間体の変換を例にとり TBDMS 基の広範な保護基としての有用性を主張した。以来 TBDMS 基は有用な保護基として爆発的な頻度で利用され、その形成および開裂(脱保護)についても幾多の変法(改良法)が報告されるに至、ている。¹⁹⁾

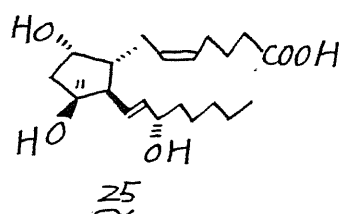
図-9



著者は PGI₂ 関連化合物の合成研究の過程で保護基として用いた TBDMS エーテルの興味ある反応性を見出した。すなわち、ひとつは Wittig 反応を含む塩基性条件下での TBDMS 基の 1,5-転位反応でありもうひとつは K₂O₂/Crown-6^{20, 21)}を用いる TBDMS エーテルの新しい開裂(脱保護)反応である。さらにこの 2つの新しい反応性は TBDMS 基よりも安定である tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)エーテル(24)²²⁾を用いた場合にも全く同様に観察され

た。そこでこれらの新しい反応性を利用し従来合成が比較的困難とされていた 11-*epi*-PGF_{2α} (25)^{21,23)} の合成に成功したのでこれらの結果について第5章で詳述する。

図-70

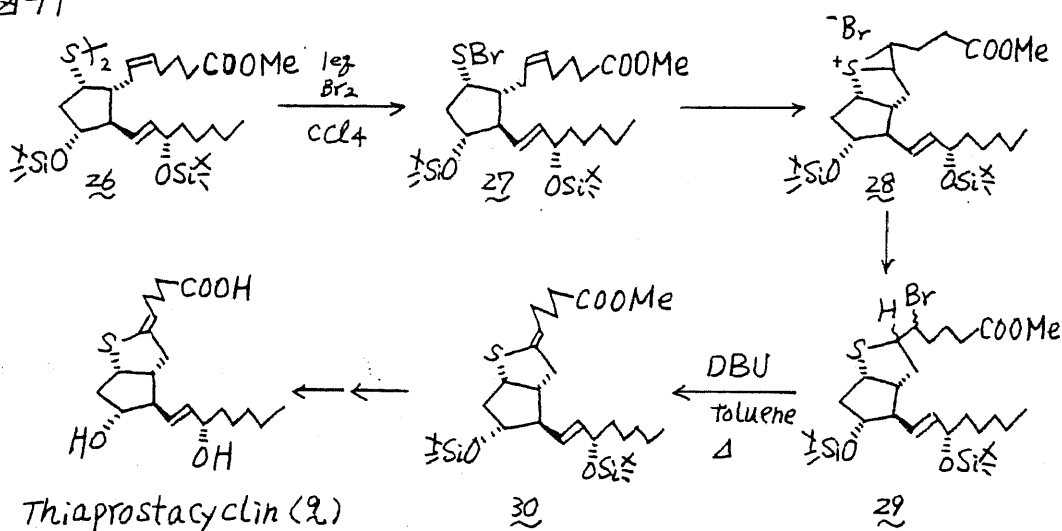


本 論

第1章 スルフェニルブロミドの分子内付加反応を用いる 9(0)-Thia- Δ^6 -PGI₁ (18) の合成²⁴⁾

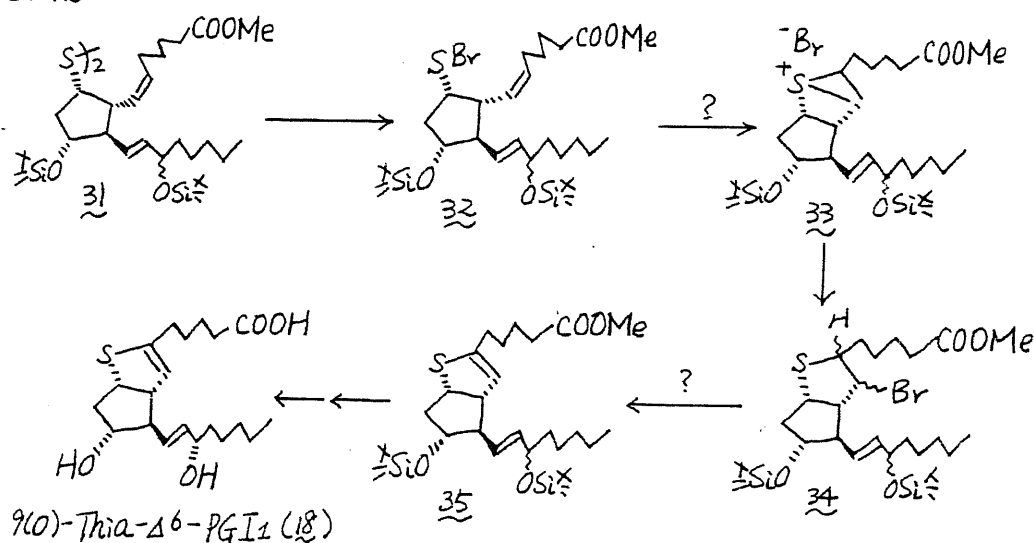
Δ^6 -PGI₁ の硫黄類縁体である 9(0)-Thia- Δ^6 -PGI₁ (18) の合成における最大の問題はそのエンドービニルスルフィド骨格をいかに構築するかということである。著者の研究室ではすでに 9(0)-Thiaprostacyclin (9) の合成の際に、ジスルフィド(26) より生成させたスルフェニルブロミド(27) の分子内二重結合への付加とそれに引き続く脱 HBr によりエキソビニルスルフィド骨格(30) の効率のよい合成法を確立していた(図-11)。²⁵⁾

図-11



そこでこの分子内スルフェニルブロミド付加反応を応用し、26 の upper chain の二重結合が環の方に移動した 31 のようなジスルフィドから 34 を経て目的とするエンドービニルスルフィド骨格(35) が構築できないかと考えた(図-12)。

図-12

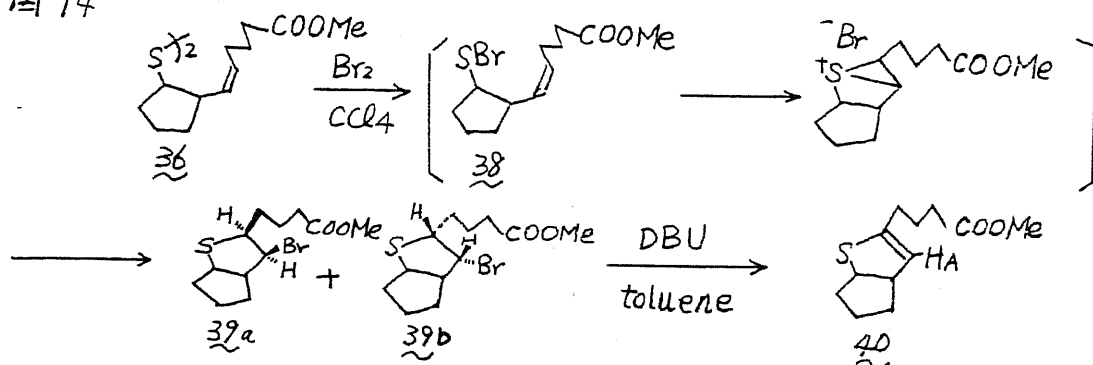


(しかしながら図-12の場合には先α図-11の場合と比べ、5, 4, 3員環を含むようなエネルギー的に不利な中間体(33)を経るため分子間反応が優先する可能性があり、²⁵⁾また生成するβ-ブロモスルフィド(34)からα脱HBrの方向(34→35)も明確に予測できるものではなかった。そこで、まずモデル化合物を用いてこれらの点を詳細に検討することから始めた。

第1節 骨格合成のためのモデル実験

スルフェニルブロミドの前駆体にはジスルフィドが最適であり、スルフェニルブロミドの分子内付加はトランスで進行することが明らかにされていたので、²⁶⁾側鎖にシス-2重結合をもつジスルフィド(36)とトランス-2重結合をもつジスルフィド(41)について検討を行なった。原料となるジスルフィド36, 41はそれぞれ次図に示すルートにより合成した。一般に37のDMSO中でα Wittig反応ではシス-オレフィンが得られ、また Emmons-Horner型 Wittig反

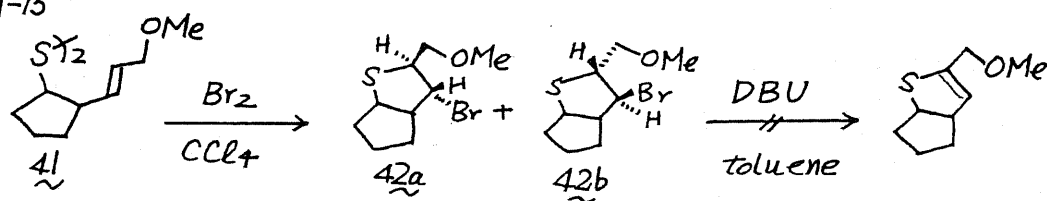
図-14



に脱HBrが進行し、目的とするエンド-ビニルスルフィド(40)が無色油状物として36より20%の収率で得られた(図-14)。40の構造は¹H-NMRスペクトルにおいてエンド-ビニルスルフィドプロトンHAが $\delta=5.02$ にbroad singletで観測されることから47異性体⁸⁰⁾でないことが確実に証明されている。

これに対しトランス-2重結合をもつジスルフィド(41)で同様の反応を検討したところ、スルフェニルブロミドの付加は容易に進行し、トランス-β-ブロモスルフィド(42aおよび42b)の混合物が得られるが、42a, 42bからの脱HBrは先の42の場合と同条件下では全く起こらず、反応時間を長くしても42が回収されるのみであった。これは42において図に示したHとBrがシスの関係にあるので脱離がおこりにくくなっているものと考えられる。

図-15

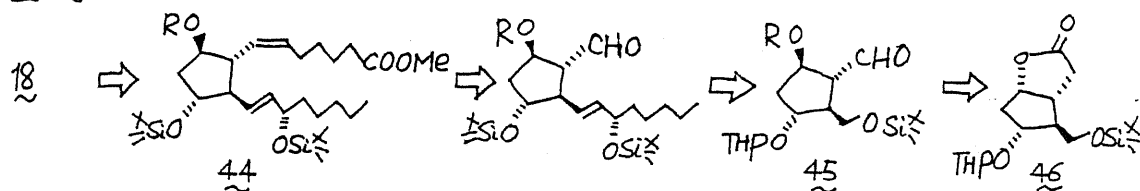


したがって目的とするエンドービニルスルフィド骨格を構築するためにはシス-2重結合へのスルフェニルブロミドの分子内付加-脱HBrという方法を用いればよいことがわかった。

第2節 重要中間体 9-*epi*- Δ^6 -PGF_{1 α} 誘導体 (59) の合成

第1節のモデル実験の結果をもとに標的化合物 (18) の *retro-synthetic analysis* を行なうと、次図-16 に示すようにジスルフィドをつくるための 44 が必要であり 44 のシス-2重結合を Wittig 反応²⁷⁾ により導入することにすれば、トランス-ヒドロキシアルデヒド 45 がその前駆体として設定される。

図-16



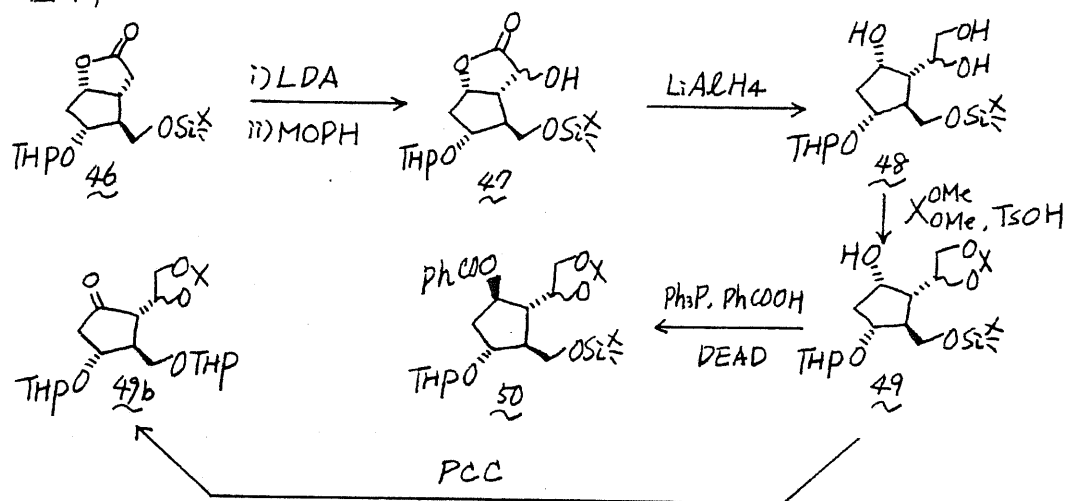
45 の位置および立体特異的合成ということに関しては十分に確立された方法があるわけではないが、種々検討を重ねた結果適当な官能基をもったビシクロ型5員環ラクトン (46 i.e. Corey lactone) が 45 への出発物質として最適であるという結論に至った (図-16)。

そこで著者はまず側鎖を保護した光学活性 Corey lactone (46) の官能基化 (C₂ 減炭の足がかり) としてその *enolate hydroxylation* から始めた。

低温LDA*で46の enolate を生成させこれに常法^{28a)}どおりO₂を通じた場合には目的とするヒドロキシ体は全く得られなかった。ところが enolate の THF 溶液に MoO₅ · Pyridine · HMPA complex (MOPH)^{28b)} を加え -78℃~室温で反応させると、望みのヒドロキシ体(47)がジアステレオ異性体の混合物として80%の収率で得られた。

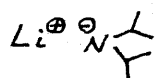
つづいて47をエーテル中LiAlH₄と2時間加熱還流し、80%の収率でトリオール(48)へと導いた。

図-17



次に48における3つのOH基は選択的に区別して保護されなければならないが、まず後にアルデヒドに導くべき1,2-ジオール部分のアセトナイドによる保護を検討した。48は酸に不安定な保護基をもっているため反応条件を種々検討し、最終的にベンゼン中で触媒量の無水トリル酸存在下に2,2-ジメトキシプロパンを作

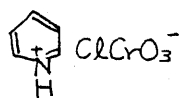
* Lithium diisopropylamide



用させることで目的とするアセトサイド (49) を約 60% の収率で得た。49 の構造は各種機器データのほか PCC* 酸化により得られるケトン (49b) において 5 員環ケトンの吸収 ($\nu 1740\text{ cm}^{-1}$) が観察されたことより確認できた。次に 49 を THF 中室温で $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{PhCOOH} \cdot \text{DEAD}^{**29)}$ と 30 分間反応させると一挙にアルコールの反転と保護 (inversion-esterification) を行なうことができ、望みのベンゾエート (50) を定量的に得た。この反応により 9-位アルコールの配置が反転されたことはベンゾエートを K_2CO_3 / メタノールにより切断し得られるアルコールが先の 49 と TLC で明確に区別されたことより証明された。

50 は適当に保護されたトランス-ヒドロキシアルデヒド等価体であり、つづいてこれから選択的脱保護をして PG 側鎖の導入を行なえばよい。まず lower side chain の導入を常法にしたがい次のようにして行なった。50 を $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^{18)}$ と反応させ、TBDMSEther を選択的に開裂し (85%)、得られたアルコール (51) を Collins 酸化に付しアルデヒド 52 となし、これを直ちに Emmons-Horner Wittig 反応²⁷⁾ にかける 85% の収率でエノン (53) を得た。53 をメタノール中 -25°C で NaBH_4 還元し、この反応液を過剰のシウ酸で quench しそのまま室温で一晩攪拌するとベンゾエート以

* pyridinium chlorochromate



** Diethyl azodicarboxylate

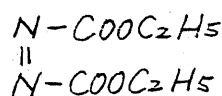
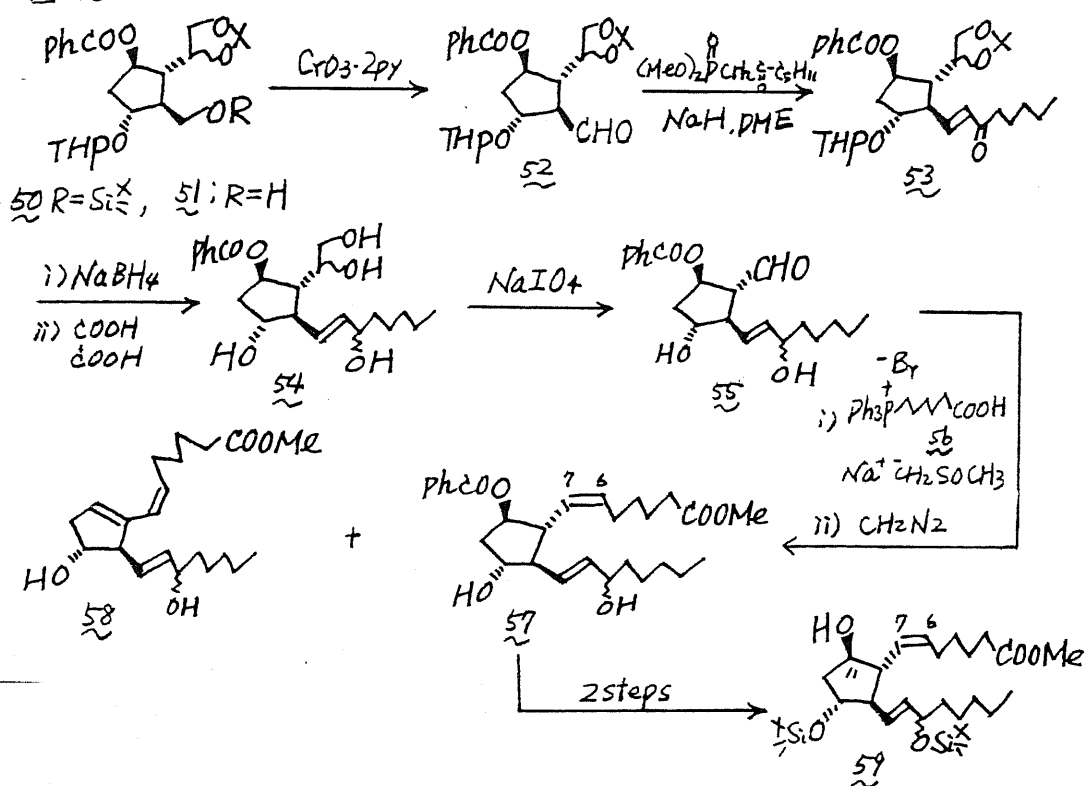


図-18



外の保護基がすべて切断され、結晶性のテトラオール54が53から96%の収率で得られた。

次に upper chain 導入のため、54をTHF-H₂O中で過剰のNaIO₄と反応させるとアルデヒド(55)が得られるが、これは非常に不安定であるため精製せずに次の反応に付した。すなわちカプロラクトンより得られるphosphonium bromide 56をDMSO中dimethyl sodiumによりイリドとし55とWittig反応を行ない、生成物をCH₂N₂処理しメチルエステルとした。この時、望みのベンゾエート(57)の他に副生成物としてジエン(58)が得られた。58の生成は強塩基性条件下での反応であるためベンゾエートの脱離が引き起こされたものであり、また57との分離はこの段階では困

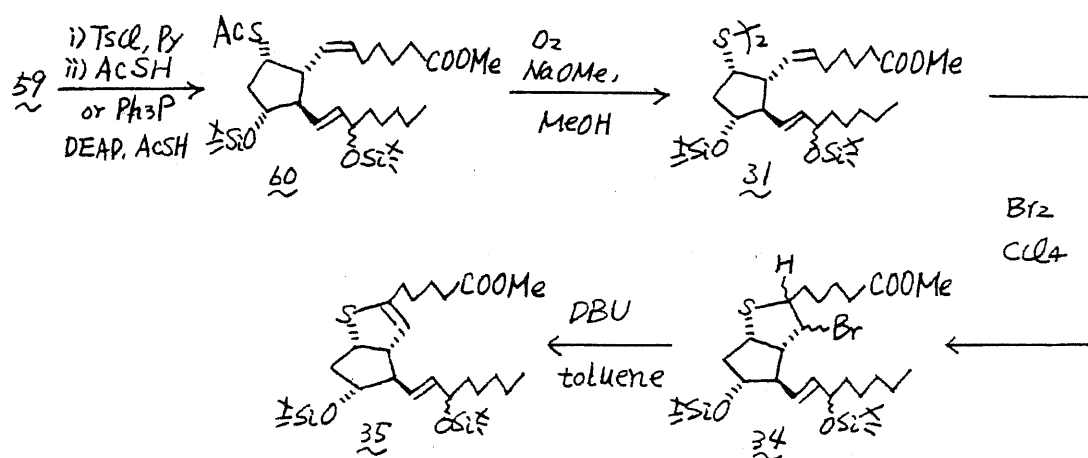
難であり次のステップで行なった。すなわちこれら(57, 58)を混合物のままTBDMSEーテルで保護し、次に K_2CO_3 -MeOHでベンゾエートの切断を行なうと望みのアルコール(59)のみが極性の高いスポットとして分離され無色油状物としてテトラオール(58)より約20%の収率で得られた。59はIRにおいてアルコール(ν 3425 cm^{-1})およびエステル(ν 1735 cm^{-1})の吸収がみられ¹ 1H -NMRにおいては δ 5.45に4H分のオレフィン性プロトンが δ 3.70にメチルエステルのメチル基が、そして δ 0.99に21H分のメチルプロトンが観察されたことよりその構造が支持されている。このようなWittig反応の条件下ではシス-オレフィンが一方向的に得られるという事実²⁷⁾から、59の6,7-2重結合の立体化学はシスであることが推測され、最終的に次節で述べる変換により、シス配置と決定された。59は2重結合の位置と9-OHの配置が天然型とは異なる新型のPGF_{2 α} 異性体である。

第3節 9(0)-Thia- Δ^6 -PGI₁(18)の合成

次に硫黄原子を導入するために59をピリジン中トシルクロリドと反応させトシラートとし(80%)、これとチオ酢酸ナトリウム塩をDMSO-DMF中50℃で約5時間反応させ9 α の配置をもつチオアセテート(60)を定量的に得た。60はより簡便には59とPh₃P-DEAD-CH₃COSH³⁰⁾の反応で1ステップで得ることができた。この60を酸素気流下MeOH中で2.5当量のNaOMeと室温下一夜反応させるとチオアセテートの開裂とジスルフィドへの酸化が同時に進行し、めざすスルフェニルブロミドのよい前駆体であるジスルフィド

(31) が高収率で得られた。

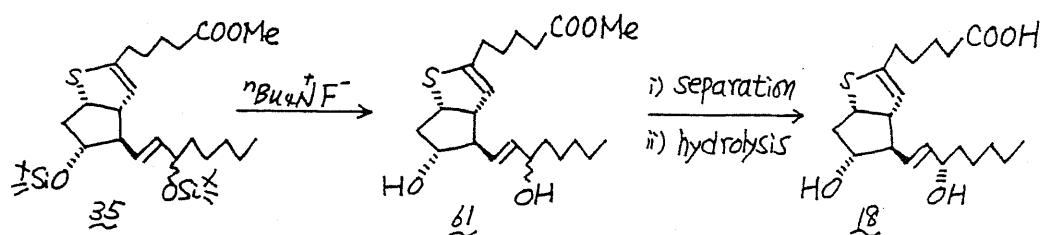
図-19



最後の問題であるスルフェニルブロミドの分子内付加と脱 HBr によるエンドビニルスルフィド骨格の構築はモデル実験の場合と全く同様行なった(図-19)。すなわちジスルフィド(31)の CCl_4 溶液に 0°C で1当量の Br_2 溶液を加え34を生成させた後、直ちに溶媒を留去し残渣にトルエンを加え DBU と 60°C で2.5時間加熱すると目的とするエンドビニルスルフィド35が得られた。35は精製せずに THF 中で $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (18) と処理し、ジオール(61)へと導いた。61は15-位のジアステレオ異性体の混合物であり、その生成比はほぼ $15\alpha(15S):15\beta(15R)=1:1^*$ である。なおこの F^- の反応においては後に述べるようなビニルスルフィドの異性化反応は全く認められなかった。

*TLC analysis より推定した。

図-20



ジアステリオ異性体を SiO_2 preparative TLC にて分離後、常法にしたがい加水分解し少量ながら目的とする 18 を得ることができた。18 の構造は次章で別途合成した 18 との比較測定により確認した。このようにして著者は入手容易な光学活性ラクトン (46) より分子内スルフェニルアロミドの付加反応を key step とし $9(0)$ -Thia- Δ^6 -PGI₂ (18) の最初の合成に成功した。

しかしながら、この合成ルートにおいては upper chain の導入の際の Wittig 反応 (55 $\rightarrow$ 57) の収率が非常に低いという大きな問題点があった。

この原因としては 55 のような β -位に脱離基 (PhCOO) を有するアルデヒド (またはケトン) の Wittig 反応では塩基により競争的に E1cB 型メカニズムで β -位置換基の脱離反応が起こるためであり、Wittig 反応による二重結合の導入がこのような系では不適であることがわかった。そのため生物活性を精査するに十分な 18 を得ることができず、改良合成法の開発が必要となった。

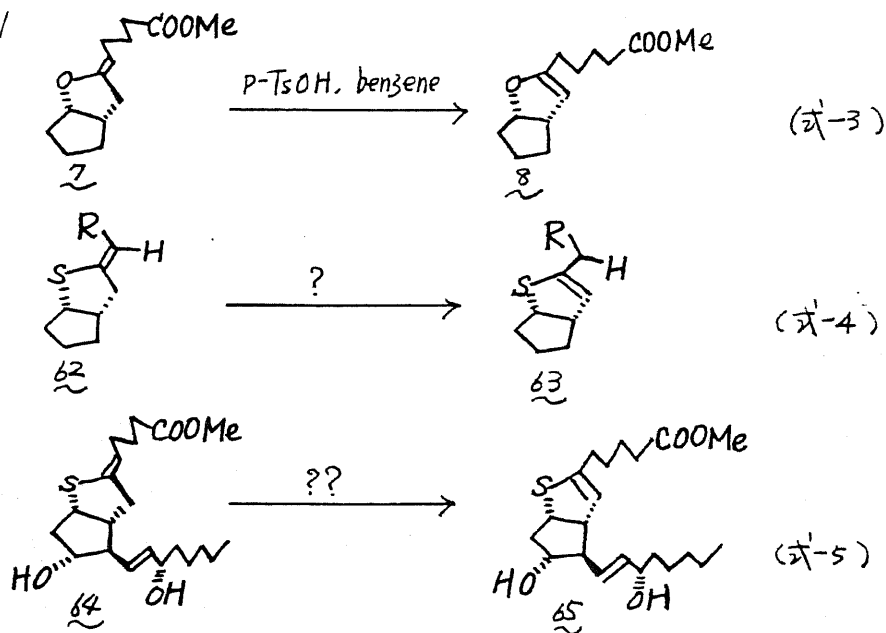
ここで直面した問題は、既存の方法では PG α -鎖 (upper chain) 上の 6,7-位に効率よく二重結合を導入するのは困難であるという点であり、この点を解決するために著者らは次の 2 つの Strategy を考案した。そのひとつは標的化合物 (18) の異性体で

すでに合成法の確立されている Thiaprostacyclin (9) から 18 への
変換であり、これは必然的に 9 または 18 の有するビニルスルフィ
ド構造の反応性を利用するものである。もうひとつは新しい有
機化学的手段 (= 新反応) を開発することで Wittig 反応によらな
いで重要中間体 (59) を得ようとするものである。これらについ
て以下の章で詳述する。

第2章 ビニルスルフィドの異性化反応を利用した 9(α)-Thia- Δ⁶-PGI₂ (18) の改良合成³¹⁾

著者の研究室ではすでに PGI₂ × チルエステル の反応性を検討する過程で、単純なエキソ-エノールエーテル (7) が無水条件下酸触媒 (無水ベンゼン中無水 P-TsOH) で主としてエンド-異性体 (8) へ異性化するという事実を見出していた (式-3).¹²⁾

図-21

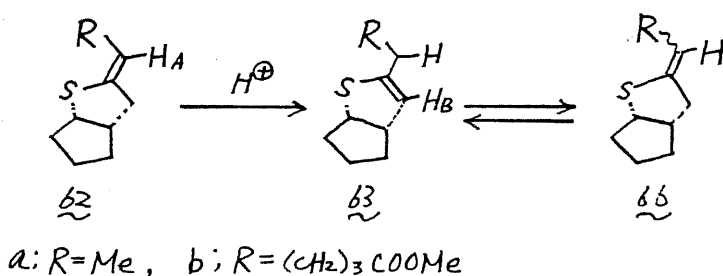


このような異性化反応が対応するチオエノールエーテルでも起こるのならば (式-4)、すでに合成法の確立されている Thia-prostacyclin 誘導体 (64) から 65 を経て 18 が容易に合成できることになり、著者はこの点についての検討を始めた。

第1節 ビニルスルフィドの異性化反応に関するモデル実験

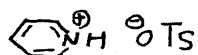
一般にチオエーテル-エーテルは対応するエノール-エーテルより酸加水分解を受けにくい(プロトン化を受けにくい)とされており³²⁾種々条件を検討した³³⁾。その結果、予想外の緩和な条件下にこの異性化反応が進行することを見出した(図-22)。

図-22



すなわち文献記載の方法²⁶⁾で合成したエキソ-ビニルスルフィド体 62a または 62b を CH₂Cl₂-PPTS*室温 または AcOH-H₂O-THF (3:1:1) 中 40~50°C. または ベンゼン-p-TsOH 室温 という条件に付すと容易に異性化が進行し、63 と 66 の平衡混合物が得られた。63 の構造は標品の別途合成により確認し、66 の構造は 62 との比較により行なった。その結果、62 ではエキソ-ビニルスルフィドプロトン H_A が δ 5.25 に quartet または triplet で観測されるのに対し、63 ではエンド-ビニルスルフィドプロトン H_B が δ 5.02 付近に小さくカップリングした broad singlet で観測されることがわかった。この特徴的な NMR のさかいを利用して 63 と 66 の比率を NMR より決定することができた (63a:66a = 2:1, 63b:66b = 2:1)。

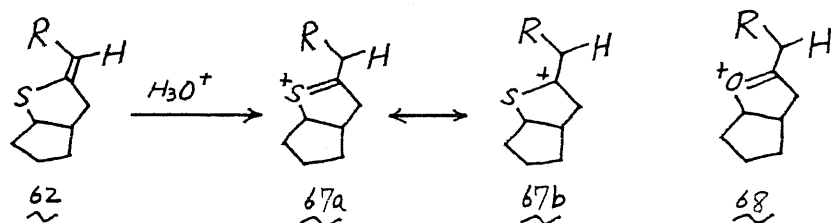
* Pyridinium p-toluenesulfonate



当然この反応は平衡反応であり、別途に合成したエンド-ビニルスルフィド(63)からも同様な結果を与えた。この結果から、エンド-ビニルスルフィド体のほうが対応するエキソ異性体より熱力学的に安定であると考えられる。

このような酸性条件では対応するエノールエーテル化合物ではわずかな木の存在によってもエノールエーテルが加水分解された生成物が主に得られる(P4式-1参照)。この相違は異性化の中間に存在するスルホニウムイオン(67)と対応するオキニウムイオン(68)の安定性の差によって説明される。すなわちスルホニウムイオンの方がオキソニウムイオンより安定で、そのためH₂Oによる攻撃を受けにくいものと考えられる。

図-23



このようにビシクロ型をしたビニルスルフィドは容易にプロトネーションを受け、含水条件でも異性化反応を起こすことがわかり、さらに62bのような分子内にエステル基をもつ化合物でも副反応が全く見られないことがわかったので、次にこの異性化反応を利用した18の改良合成について検討を行なうこととした。

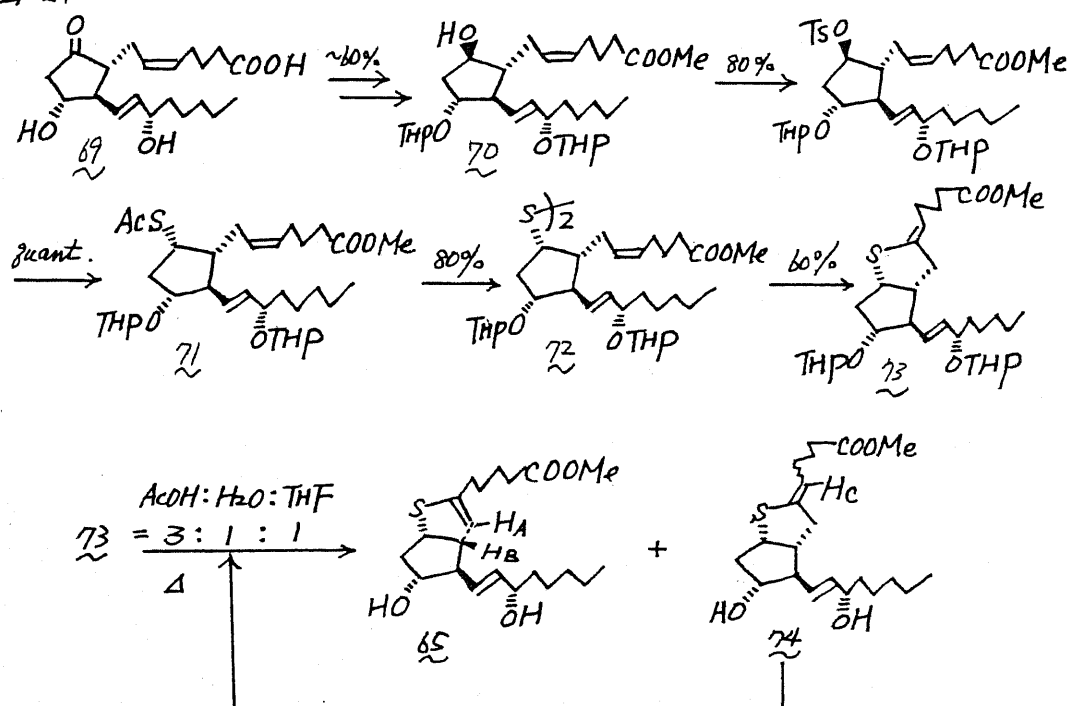
第2節 ビニルスルフィドの異性化反応を利用した18の改良合成

とその生物活性

異性化反応を実際のPG系に応用するためにまず著者の研究室の方法を用いて PGE₂ (69) より Thiaprostagacyclin 誘導体 (73) を収率よく合成した。

エキソビニルスルフィド (73) を AcOH-H₂O-THF (3:1:1) 中 60°C にて 1 時間加熱すると、THP*エーテルの脱保護とともにビニルスルフィド構造の異性化が起こり、65 (収率 19%) と 74 (収率 29%) がそれぞれ得られた。エキソビニルスルフィド (74) をさらに

図-24



*Tetrahydropyranyl-



異性化の条件に付すと、一部が 65 に変換されリサイクル可能であった。エンド-異性体(65)とエキソ-異性体(74)は SiO_2 preparative TLC ($\text{AcOEt} : n\text{-hexane} = 1 : 2$, 10回展開)により分離可能で各バンドを1%のトリエチルアミンを含有するエーテルで抽出し、ビニルスルフィド構造の異性化を伴なわないでそれぞれを単離することができた。極性の低いバンドから得られた 65 は $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいてビニルスルフィドプロトンHAが $\delta 5.20$ に小さいカップリングをもった broad singlet として観察され、プロトンHBが $\delta 3.06-3.36$ に multiplet として観察された。一方、極性の高いバンドから得られたエキソ-異性体の混合物(74)においてはビニルスルフィドプロトンHcが $\delta 5.31$ と $\delta 5.40$ に triplet ($J = 7\text{Hz}$) として確認され、74 が *S*-Z体と *S*-E体の混合物であることが示された。これらの特徴的なPMRスペクトルはモデル化合物(63, 66)の場合にも認められた。

$[\alpha]_D^{25} + 63.4^\circ$ の粘着な油状物(65)を最後に $\text{LiOH-H}_2\text{O-THF}$ で加水分解し、生成物をフロリジルカラムクロマトグラフィーにて精製し純粋な $9(0)\text{-Thia-}\Delta^6\text{-PGI}_1$ (18)を得た。18 は Thiaprostacyclin (9) とほぼ同程度の化学的安定を有するが、上記の反応操作の過程で 9 よりややビニルスルフィド構造の異性化を起こしにくいということも明らかとなった³⁴⁾。

以上の改良合成法により生物活性を精査するに足る 18 が確保され、現在詳細に検討中である。血小板凝集阻止能に関しては正確なデータが得られており(表-1)、Thiaprostacyclin (9) の $1/7 \sim 1/10$ であった。先の $\Delta^6\text{-PGI}_1$ 炭素類縁体(16)の活性と考えあ

図-25

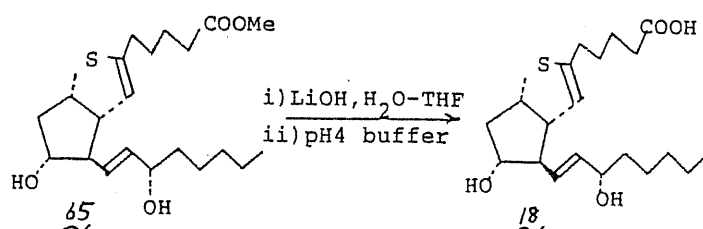


表-1. Biological Activities for the Prostacyclin Analogs (78)

compd.	relative potencies	
	platelet ^a	BP ^b
PG I ₂ (1)	1	1
9(O)-thiaprostacyclin (2)	0.1	0.008
9(O)-thia- Δ^6 -PGI ₁ (18)	0.01	

a ; Inhibition of ADP-induced platelet aggregation (rabbit).

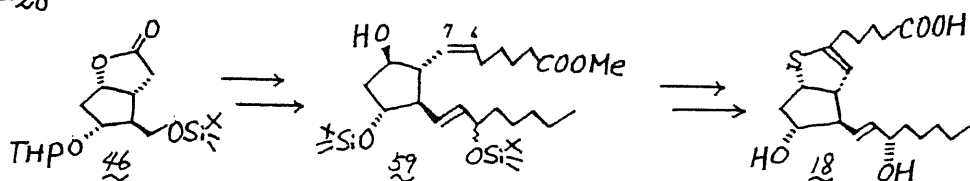
b ; Depression of rat blood pressure.

ゆせると Δ^6 -PGI₁ 安定類縁体は、少なくとも血小板凝集阻止能に関してはかなり弱いという結論がだされたように思われる。今後、他の作用および作用の選択性等のデータに興味をもたれる。

第3章 α -ハロアルキルスタナンを用いる新合成反応の開発と そのPG合成への応用^{35, 36, 37)}

第1章で議論した59を経る9(0)-Thia- Δ^6 -PGI₂ (18)の合成研究の過程でPG α -鎖上の6, 7位(59参照)へ効率よく2重結合を導入することは、既存の方法では大変困難であるという問題点に遭遇した(図-26)。著者はこのPG合成上未解決の問題点を新し

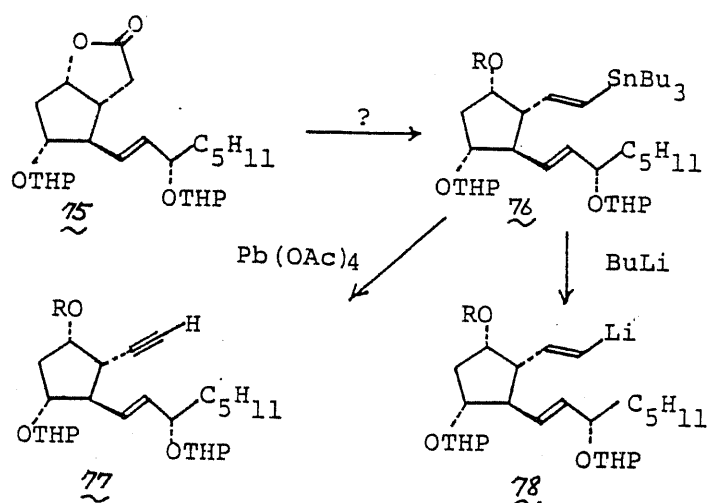
図-26



い有機化学的手段(=新反応)を開発することによ、て解決できないかと考え有機スズ化合物を用いる新しい官能基変換反応の開発に着手した。

Wittig 反応以外の方法で2重結合または3重結合を位置特異的に構築するには対応するアセチリドまたはビニルアニオンのアルキル化によるのが最もよいと考えられた。そこで入手容易な原料、たとえばラクトン(75)からアセチレン(77)またはビニルアニオン(78)を効率よく得るために、著者は図-27のような反応を考案した。すなわち、2重結合などの多くの官能基をもつラクトン(75)から炭素数を変化させずにビニルスタナン(76)を得ることができれば、76はアセチレン化合物(77)の良き前駆体であり、³⁸⁾ またビニルアニオン(78)へも簡単に交換可能なので、³⁹⁾

Entry into the Organotin(IV)-Mediated Reactions



PG α-鎖上の6,7-位ヘシスーおよびトランスー重結合をそれぞれ効率よく導入するルートが開けるのではないかと考えた。とくにアセチレン化合物はその還元により、シス-2重結合およびトランス-2重結合の双方に立体選択的に変換できる可能性があり、当面の問題解決には最も適した化合物であると考えられた。

著者はまずラクトン(**75**)をラクトール型にしてからビニルスタナン(**76**)へと変換することを想定し、アルデヒドから炭素数を変化させずにビニルスタナンを得る一般的方法の開発について基礎的研究を開始した。従来ビニルスタナン(**79**)の前駆体としてはアセチレン化合物が最もよく用いられているが、³⁹⁾著者はカルボニル化合物からの変換を考慮し、新たにα-ハロアルキルスタナン(**80**)をその前駆体として設定した(図-28)。80はその塩基処理により容易にビニルスタナン(**79**)を生成すると予想されたばかりか、その合成中間体としての有用性に大いに興味をも

たれたからである。

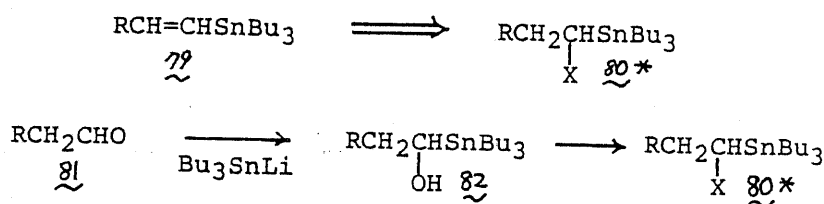
アルデヒド(81)より α -ハロアルキルスタナン(80)を得る一般的方法は文献上確立されていなかったため著者はこの点から研究を開始した。

第1節 α -ハロアルキルスタナン(80)の一般的合成法³⁵⁾

Stillの方法⁴⁰⁾にしたがいアルデヒド(81)を Bu_3SnLi と反応させると不安定な α -ヒドロキシスタナン(82)が得られる。この(82)をピリジン中 TsCl と反応させると⁴¹⁾、 α -クロロスタナン(80, $\text{X}=\text{Cl}$)が約65%の収率で得られた。 α -ヒドロキシスタナン(82)が

図-28

Preparation of α -Haloalkylstannanes



$\text{X}=\text{Cl}$, TsCl-py , r.t.

$\text{X}=\text{Br}$, $\text{Ph}_3\text{P-CBr}_4\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (Na_2SO_3 , cyclohexene)

$-25^\circ\text{-}0^\circ\text{C}$

$\text{X}=\text{I}$, $\text{Ph}_3\text{P-DEAD-CH}_3\text{I-PhI}$, r.t.

熱、酸等に不安定であるのに対し、 α -クロロスタナン(80)は取り扱いやすい安定な化合物で⁴⁵⁾、高温でも減圧蒸留が可能である。

*具体的な化合物については表-3(p.36)を参照されたい。

82を $\text{Ph}_3\text{P-DEAD-CH}_2\text{Cl}_2$ ⁽⁴²⁾ のような緩和な条件下に直接クロル化 ⁽⁴³⁾ しても同様な収率で (80, X=Cl) が得られた。

一方、82を $\text{Ph}_3\text{P-CBr}_4\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ の条件下で反応させると、対応する α -ブロモスタナン (80, X=Br) がほぼ定量的に得られた。

また、82を $\text{Ph}_3\text{P-DEAD-CH}_3\text{I}$ -ベンゼン ⁽⁴²⁾ の条件下にヨード化を試みると α -ヨードスタナン (80, X=I) が約60%程度の収率で得られた。^(44, 45)

ここで得られた代表的な α -ハロアルキルスタナンのスペクトルデータを表-2に示す。スペクトル上の特徴は $^1\text{H-NMR}$ においてス

表-2. Physical Properties of α -Haloalkylstannanes (80) ($\text{R}=\text{PhCH}_2$)

80	$^1\text{H-NMR}$	Mass m/e (for ^{118}Sn & ^{120}Sn)
X=Cl	7.20(bs, 5H), 3.65(t, J=6.5Hz, 1H), 3.0-2.60(m, 2H), 2.50-1.75(m, 2H), 1.75-1.20(m, 12H), 1.20-0.65(m, 15H).	389, 387, 385($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$) 291, 289
X=Br	7.35(bs, 5H), 3.75(t, J=7Hz, 1H), 3.0- 2.65(m, 2H), 2.65-1.95(m, 2H), 1.85- 1.25(m, 12H), 1.25-0.70(m, 15H).	433, 431, 429($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$) 291, 289
X=I	7.30(bs, 5H), 3.30(m, 1H), 3.0-2.50(m, 2H), 2.50-1.80(m, 2H), 1.80-1.20(m, 12- H), 1.20-0.70(m, 15H).	479, 477($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$) 291, 289

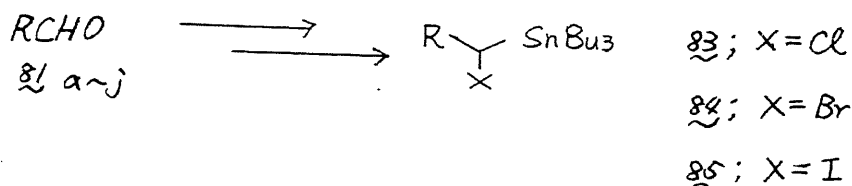
ズとハロゲンのついた炭素のプロトンが3.60付近にtripletでみえること、さらにMassスペクトルではBrとSnの同位体に基づく多くのピークがみられるが、 $\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$ のピークが明確に確認された点などがあげられる。

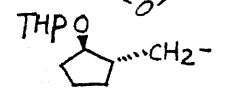
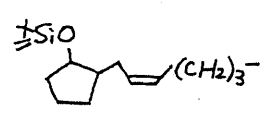
また α -クロロスタナン (80, R=PhCH₂) に関しては元素分析も行った。Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{SnCl}$, C=56.86%, H=8.40%: found C=56.57%, H=8.53%.

このようにしてアルデヒド(79)から α -ハロアルキルスタナン(80)を得る一般的合成法が確立できたが、 α -ブロモスタナンがもっとも簡便に、かつ高収率で得られた α で次に種々のアルデヒドからの α -ブロモスタナンの合成について詳細に検討した(表-3)。

表-3に各種 α -ハロアルキルスタナンの合成例を列挙した。この表から明らかなように、単純なハロアルキルスタナン(Entry 1~9)のみならず、各種官能基をもつ α -ハロアルキルスタナン(Entry 9~13)も容易に合成できることがわかった。反応操作の簡略化と収率向上のため、中間に生成する82は精製せずにハロゲン化の条件に付した。この結果から、 α -ハロアルキルスタナンはある程度複雑な化合物の合成にも適用しうる合成中間体としての可能性が示唆された。

表-3 Synthesis of α -Haloalkylstannanes from Aldehydes



Entry	Substrate	R	Conditions	X	Product	Yield %*
1.	81a	$Ph(CH_2)_2$	a)	Cl	83a	52
2.	81a	"	b)	Cl	83a	60
3.	81a	"	c)	Br	84a	80
4.	81a	"	d)	I	85a	48
5.	81b	$Ph(CH_2)_3-$	c)	Br	84b	80
6.	81c	$CH_3(CCH_2)_4-$	d)	I	85c	45
7.	81d	$PhCH_2O(CH_2)_4-$	c)	Br	84d	80
8.	81e	$Ph(CH_2)_2CH(CH_3)-$	c)	Br	84e	75
9.	81f	$(CH_3CH_2)_2CH-$	c)	Br	84f	75
10.	81g	$Ph(CH_2)_2CH=CH(CH_2)_3-$	c)	Br	84g	70
11.	81h	$Ph(CH_2)_2CH-CH(CH_2)_3-$	c)	Br	84h	67 ^{e)}
12.	81i		c)	Br	84i	65 ^{e)}
13.	81j		c)	Br	84j	65 ^{e)}

* 単離収率を示す。

a) $TsCl-Ph$, r.t. b) $Ph_3P-DEAD-CH_2Cl_2$, r.t.

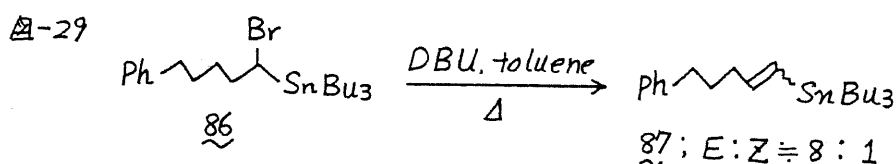
c) $Ph_3P-CBr_4-CH_2Cl_2$, $-25^\circ C-r.t.$

d) $Ph_3P-DEAD-CH_2I-PhI$, r.t.

e) 原料 (81) 回収を考慮した収率

第2節 α -ブロモアルキルスタナン(84)からビニルスタナンへの変換³⁶⁾

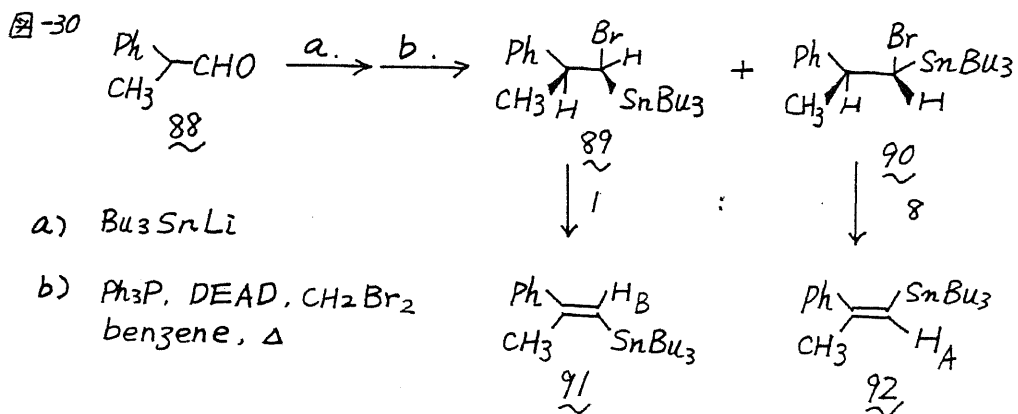
次に α -ブロモスタナンからビニルスタナンへの変換反応と、その応用について検討した。 α -ブロモスタナン(86)の脱HBrは塩基としてDBU(3当量)を、溶媒としてトルエンを用いた場合が最もよく、⁴⁶⁾加熱下(100~120℃)にて1~2時間反応させると対応するビニルスタナン(87)が高収率⁴⁶⁾で得られた。87の立体化学



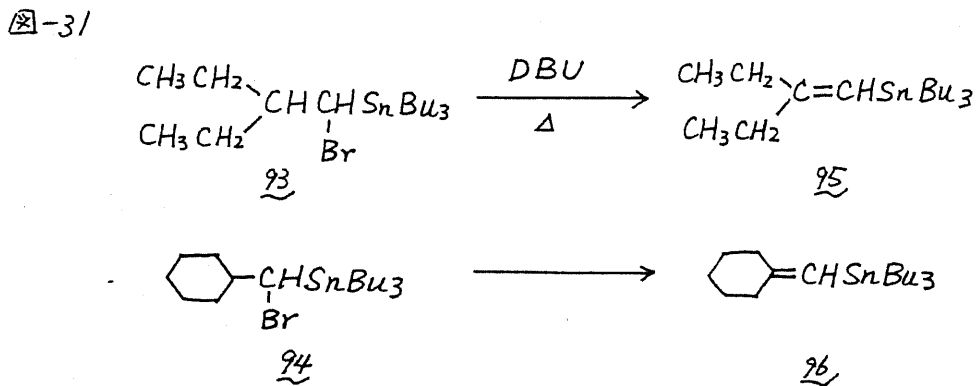
はPMR⁴⁶⁾およびGLC analysisよりE:Z $\approx$ 8:1とE体が主であり、この比率は末端アセチレンへのhydrostannationを行なった場合(E:Z $\approx$ 7:1)よりわずかによい選択性がみられることがわかった。⁴⁷⁾

α -位に置換基を有するアルデヒドから得られる α -ブロモスタナンはジアステレオ異性体の混合物であり、それぞれの立体化学に対応してEおよびZのビニルスタナンを得ることができた。すなわち88のようなアルデヒドから得られる α -ブロモスタナンのジアステレオ異性体89, 90(89:90=1:8 40% from 88)は容易に分離精製でき、それぞれをDBUによるE脱離反応に付し、立体化学的に純粋なビニルスタナン91および92を得ることができた。Z-異性体(92)においてはビニルスタナンのプロトンHAが δ 5.85にbroad singletで観察されたのに対し、E-異性体(91)で

はHBがベンゼン環のアニソトロピーにより deshielding され、 $\delta 6.20$ に singlet で観察されたことからそれぞれの構造を確認することができた。

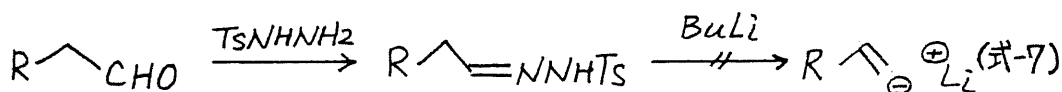
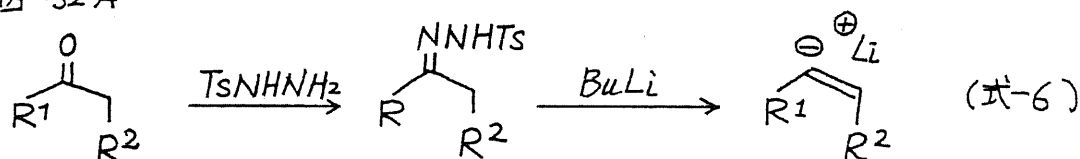


さらにこの方法をブロモスタナン^{93,94}に適すると、それぞ
れ対応するビニルスタナン⁹⁵および⁹⁶が容易に得られた。注目
すべきことに⁹⁵や⁹⁶は通常の末端アセチレンへのhydrostanna-
tion法³⁹⁾では得られないタイプのビニルスタナンであり本変換
反応の有用性がうかがえる。



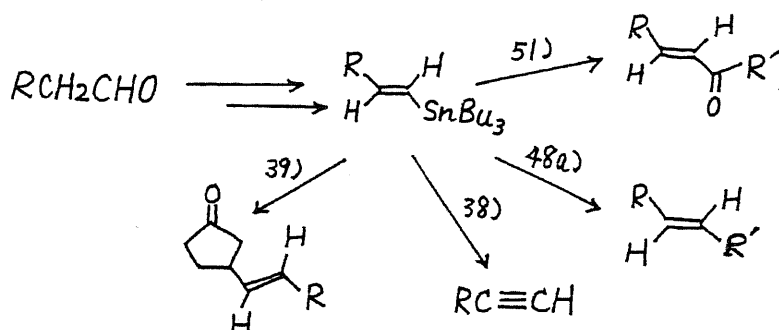
以上のようにしてアルデヒドから(炭素数を変えずに)立体選択的にビニルスタナンを得る一般的方法が確立できた。ビニルスタナンは合成化学上きわめて有用な化合物であり、⁵¹⁾とくにビニルアニオン等価体と考えられる。従来カルボニル化合物から対応するビニルアニオンを得る反応としては Shapiro 反応^{50a)} (式-6)がよく知られているが、アルデヒドではこの Shapiro 反応が進行しないことが明らかにされている(式-7)^{50b)} したがって

図-32A



著者の開発した方法は、アルデヒドから簡便にビニルアニオンを得る唯一の方法としてその有用性が理解される。ビニルスタナンからは種々の変換反応を行なうことができ、^{38, 39, 48a, 51)} 著者の開発したアルデヒドからビニルスタナンへの変換反応と組み合わせることにより、 RCH_2CHO を出発物質とする一連の新変換反応の展開が可能となった(図-32B)。

図-32B



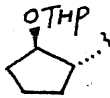
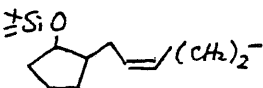
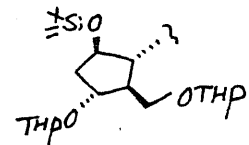
とくに末端アセチレンへの変換反応 ($RCH_2CHO \rightarrow RC\equiv CH$) は先に述べたPG合成への応用という観点から重要であると考えられたので、その *Scope & Limitations* を詳細に検討した。

第3節 α -ブロモアルキルスタナンを経るアルデヒドから末端アセチレンへの新変換反応³⁶⁾

α -ブロモスタナン(80)をDBU処理して得られるビニルスタナンを精製することなく Coreyらの条件³⁸⁾ すなわち CH_3CN 中 $Pb(OAc)_4$ と室温で反応させると、対応する末端アセチレン(97)が収率よく得られた。操作の簡略化のため分離精製は安定な80および生成物97の段階でのみ行ない、種々のアルデヒドからの変換の結果を表-4にまとめた。

表-4.

Conversion of Aldehydes to Acetylenes

$ \begin{array}{ccccc} \text{RCH}_2\text{CHO} & \longrightarrow & \text{RCH}_2\text{CHSnBu}_3 & \longrightarrow & \text{RC}\equiv\text{CH} \\ \text{81anf} & & \text{80 Br} & & \text{97anf} \\ \text{Entry} & \text{R} & \% \text{ yield from 81} & \text{product} & \% \text{ yield from 80}^* \end{array} $				
1.	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3-$	80	97a	65
2.	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$	70	97b	55
3.	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$	67	97c	55
4.		65	97d	54
5.		65	97e	64
6.		50	97f	54

* 生成物の構造は IR, NMR, MS, HR-MS により確認した。

この結果から、アルデヒド(81)から炭素数を変化させずに末端アセチレン(97)を得る新変換反応が開発できた。本反応の有用性を評価するために、次に既存の方法との比較を試みた。アルデヒドより炭素数を変えずに末端アセチレンに導く方法は文献上数少なく、古典的方法として PCl_5 との反応後強塩基で処理する方法⁶²⁾がある。表-4 Entry 1 のような単純なアルデヒドの場合には低収率ながら目的の末端アセチレンが得られることがわ

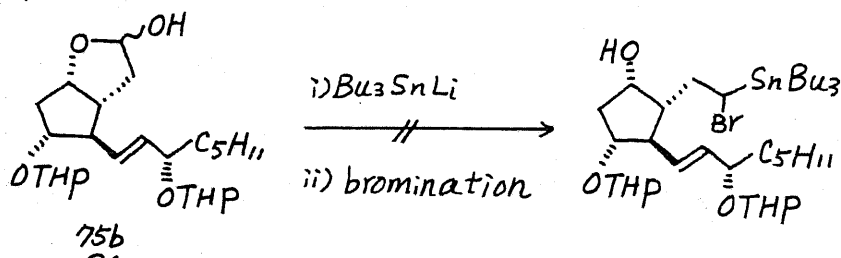
が、たが、Entry 2以降の場合にこの方法を適用すると二重結合のクロル化、エポキシドや保護基の開裂等を含む複雑な反応が起こり、全く適用できないことがわかった。しかるに著者が開発した方法は表-4に列挙したように敏感な官能基を含む複雑な化合物の合成への応用も可能であり、有用な新変換反応と考えられる。

第4節 α -ブロモアルキルスタナンを用いる 9(0)-Thia- Δ^6 -PGI₂ (18) の改良合成³⁶⁾

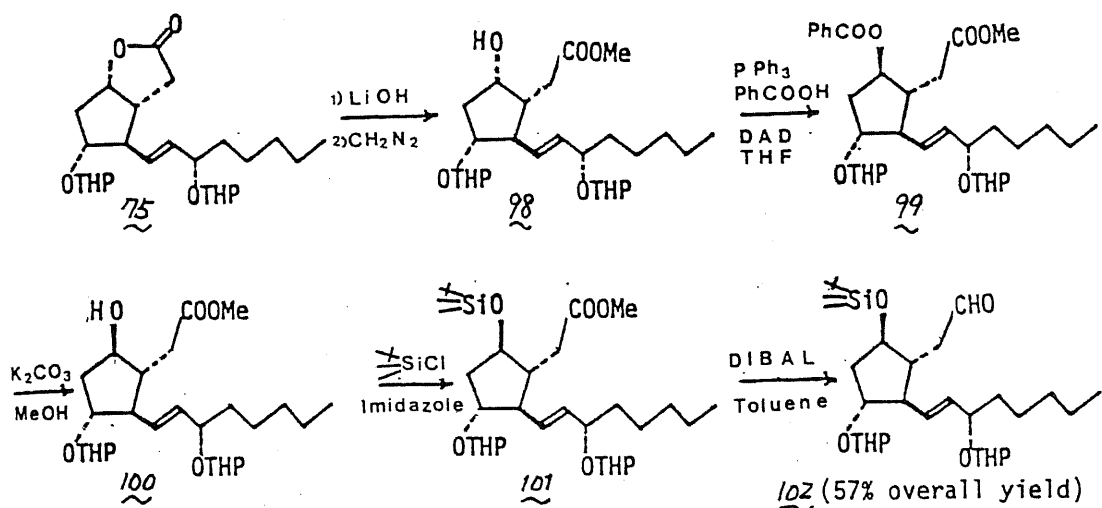
前節で著者が開発した新変換反応 ($RCH_2CHO \rightarrow RC \equiv CH$) の応用として懸案の問題である PG α -鎖上の 6,7-位への不飽和結合の導入と 9(0)-Thia- Δ^6 -PGI₂ (18) の改良合成について検討を進めた。

先の図-27 で考案したようなラクトール体 (75b) と Bu_3SnLi との反応では目的の変換を行なうことはできなかったが (図-33A)、前節表-4 Entry 6 のタイプでの変換が可能であることがわかった。そこでまず通常の方法で光学活性 Corey lactone (75) より 6 行程を経てアルデヒド (102) を 57% の収率で得た (図-33B)。

図-33A



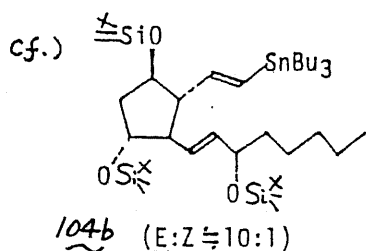
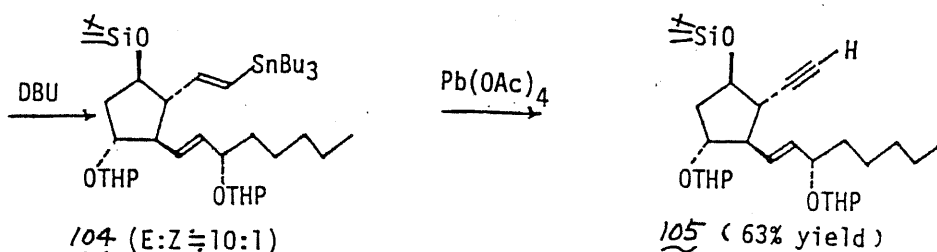
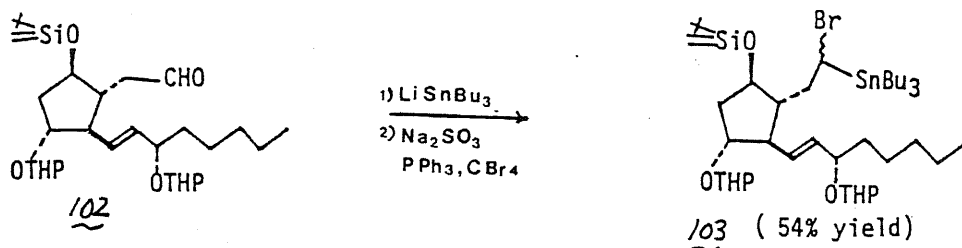
☒-33B. Application to the Synthesis of 9(O)-Thia- Δ^6 -PGI₁



102 は IRにおいてアルデヒドに特徴的な吸収(2705, 1725 cm⁻¹) がみられ、¹H-NMR ではアルデヒドプロトンが δ 9.80 に観察された。さらに Mass においても M⁺ が観測されたことからその構造を確認し、以下の変換に用いた。このアルデヒド(102)を Bu₃SnLi と低温で反応させ続いてブロム化を行なうと目的とするα-ブロモスタナン(103)が54%の収率で得られた。予想した通り 103 は取扱い易い安定な化合物で、満足できる IR, ¹H-NMR が得られたほか、Mass において M⁺-Bu のピークが観測され、その構造が強く支持された。103 を過剰の DBU とともにトルエン中で加熱し、ビニルスタナン(104)へ導き、104 を精製せずに過剰の Pb(OAc)₄ と反応させると望みの末端アセチレン(105)が 103 より 63% の収率で得られた。

ビニルスタナン(104)の立体化学は THP 基が存在するため明確に決定することはできなかったが、類似の化合物(104b)を

図-34.

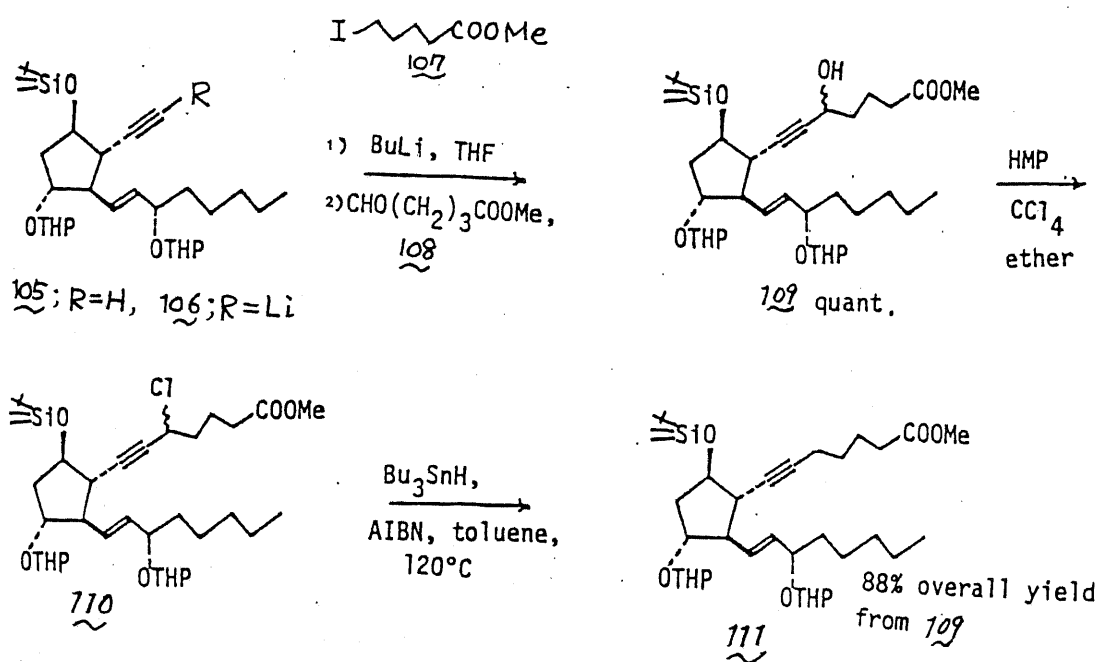


103 より保護基をかえ、同様の方法に従って合成し、その $^1\text{H-NMR}$ からの類推によりE:Z $\approx$ 10:1と推定した。この変換反応 103 $\rightarrow$ 104 $\rightarrow$ 105 によりPG α -鎖上の6,7-位へ(105を経て)シス-2重結合および(104を経て)トランス-2重結合を立体選択的に導入することが可能になったと考えられる。この104または105を利用することで、従来合成が困難であった6,7-位に不飽和結合をもつ各種のPrimary PGの合成も可能である。

次に105に α -鎖を導入するためにLithium acetylide (106)を生成せしめ、Iodide (107)によるアルキル化を試みたが予期に反し111は全く得られなかった。そこで106とアルデヒド108との反応で得られるプロパギルアルコール(109)の脱酸素化(

deoxygenation)について検討した。種々の条件を検討した結果⁵³⁾プロパルギルクロリド経由の変換が至適であることがわかった。すなわち 109 を $\text{HMP} \cdot \text{CCl}_4$ ⁵⁴⁾ にマクロリド(110)とした後、直ちに Bu_3SnH で処理すると目的のアセチレン(111)のみが得られる(88%)、アレン型の生成物は全く得られなかった。この方法は複雑な官能基を有する化合物にも有効なプロパルギルアルコールの一般的な deoxygenation 法であると考えられる。

図-35.



* Hexamethylphosphorous triamide $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}$

次に TBDMS エーテルを F^- により脱保護し、9 β -alcohol (112) を 70% の収率で得た。硫黄原子導入のため 112 に Volante の方法³⁰⁾を適用し、9 α -thioacetate (113, 70%) へと導いた。113 の THP エーテルを常法により切断するとジオール (114) が 83% の収率で得られた。114 からは 3 重結合を還元した後、第 1 章の方法を用いて 18 の合成を達成することができるが、小野薬品のグループによりチオールの 3 重結合への付加反応 (式-8) が Thiaprosta-cyclin 合成の際に報告されていたのでこの方法を 114 に適用した。すなわち、114 を室温で MeOH/ K_2CO_3 と反応させると一挙に目的とするエンド-ビニルスルフィド (65) が 66% の収率で得られた。65 の構造は前章で得た標品との比較により確認した。

図-36.

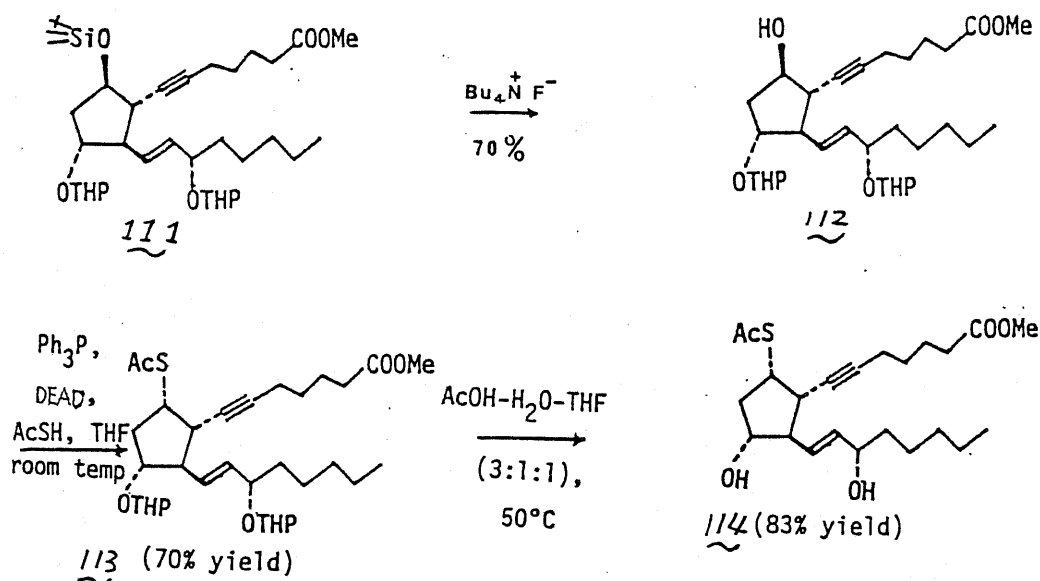


図 - 37A

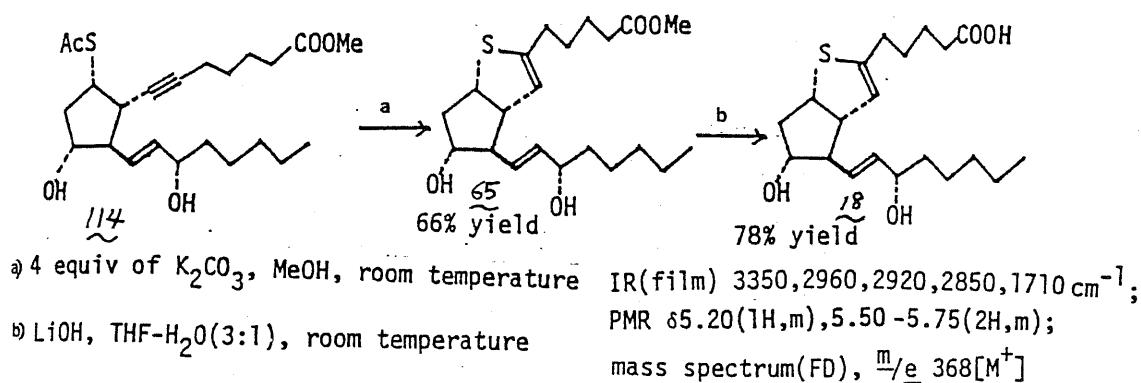
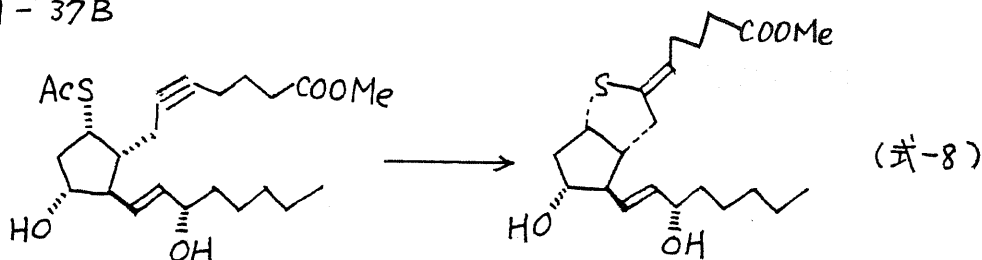


図 - 37B



最後に 65 を緩和な条件下に加水分解し、18 の改良合成を成し遂げた。この改良合成法は第 1 章で述べた最初の合成ルートにくらべ行程数、収率ともにすぐれており原料のラクトン(75)を約 1g 用いれば 10mg 以上の最終生成物を確実に得ることのできる合成ルートである。また第 2 章の改良合成法が高価な PGE_2 を出発原料とし、副生成物(リサイクル可能な異性体)を生成

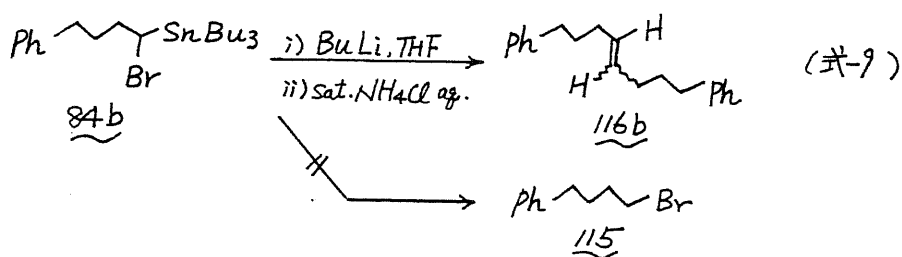
している点と比べても、効率のよいルートであることがわかる。さらに本ルートの中間体より新型の *Primary PG* アナログの合成も可能となった。

以上のように著者は α -ハロアルキルスタナン (80) を用いる新しい官能基変換反応を開発し、PG 合成上未解決であった問題の解決とそれを利用した 18 の改良合成に成功した。 α -ハロアルキルスタナン (80) は合成化学的に非常に興味ある化合物であり、著者らはさらにその反応性について検討を加えている。⁶⁰⁾

第5節 α -ハロアルキルスタナンと n -BuLi との反応³⁵⁾

著者が一般的合成法の確立に成功した α -ハロアルキルスタナンの反応性に関しては、特殊なケース³⁶⁾を除いてはほとんど明らかにされていなかった。一般に有機スズ化合物はアルキルリチウムとトランスメタル化反応を起こし、カルバニオンを与えることがよく知られている^{39, 40)}。そこで、この反応性を利用し、 α -ハロアルキルスタナンからの α -ハロカルバニオンの生成を検討する目的で 84b と n -BuLi との反応を試みた (図-38)。

84b を THF 中 -78°C で 1.5 当量の n -BuLi と反応させ、同温で飽和 NH_4Cl 水溶液にて quench すると、単純なトランスメタル化反応に基づく生成物 115 は全く得られず、2 量化したオレフィン (116b) が 60% の収率 ($\text{trans} : \text{cis} = 79 : 21$) で得られた (図-38)。

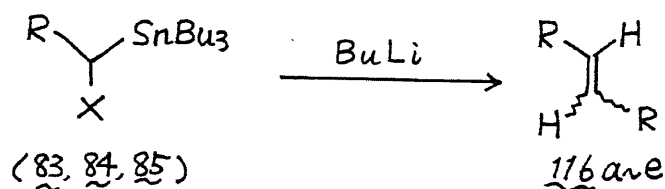


生成物のオレフィン(116b)の構造は各種機器データと標品の別途合成により確認した。とくに116bのIRスペクトルにおいては 965 cm^{-1} にトランス-2置換オレフィンに基づく吸収が見られ、トランス-異性体が主生成物であることが示唆された。またシス:トランス比は標品との glc analysis により決定した。

合成化学的見地からすると、この反応(式-9)はアルデヒドから2重化したオレフィンを得る新しい方法であり、反応条件が既存の方法⁵⁷⁾とは対照的に塩基性条件であるためその有用性に興味をもたれた。そこで著者はこの新しいオレフィン合成反応の scope & limitations を詳細に検討することとした(表-5)。

表-5に示した最初の3例(Entry 1~3)からα-ハロアルキルスタナンのハロゲンα種類に関係なく、2重化したオレフィンが収率よく得られることがわかった。しかしクロロスタナンやブロモスタナンが -78°C でカップリングをおこなうのに対し、ヨードスタナンの場合には反応温度を 0°C まで上げないとオレフィン生成がみられず、同時に異性体の生成比にも差異があることが確認された。これはヨ-素原子の化学的性質(トランスメタル化を受けやすい)によるものであると考えられる。⁵⁸⁾

表-5 Conversion of α -Haloalkylstannanes to Olefins



Entry	R	X	Product	Yield, % ^{a)}	E : Z ^{b)}	
1	Ph(CH ₂) ₂	Cl	116a	65	77	23
2	Ph(CH ₂) ₂	Br	116a	65	79	21
3	Ph(CH ₂) ₂	I	116a	60	50	50
4	Ph(CH ₂) ₃	Br	116b	60	79	21
5	PhCH ₂ O(CH ₂) ₄	Br	116d	32	91	9
6	CH ₃ (CH ₂) ₈	Br	116k	60	87	13
7	PhCH(CH ₃)CH ₂	Br	116l	73 ^{c)}		
8	Ph(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	Br	116e	0 ^{d)}		

a) Isolated yield is shown.

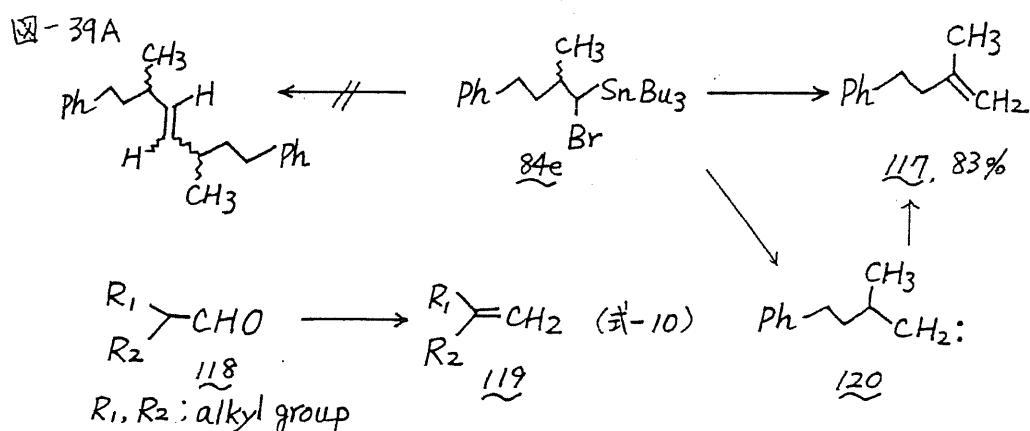
b) Ratio of E:Z was determined by glpc analysis.

c) The product consisted of a mixture of the *threo* and *erythro* isomers, and therefore, ratio of E:Z was not determined.

d) 2-Methyl-4-phenyl-1-butene was the major product(83%).

次にこの反応における置換基の効果について調べたところ、興味ある結果が得られた (Entry 7, 8)。 α -位に置換基をもたないアルデヒド由来のブロモスタナンが容易に2量化したオレフィンを与える (Entry 1~7) のに対し、 α -位に置換基を有するアルデヒド由来のブロモスタナン (Entry 8) の場合には2量化反応は全く起こらなかった。この場合には図-39に示したように、末端オレ

フィン(117)の生成が一方向的に起った。この反応は α -位に置換基を有するアルデヒド(118)を末端オレフィン(119)へと導く一般的方法(式-10)になるものと考えられる。また117の生成メカニズムはトランスメタル化を経て生成したカルベン中間体120からの1,2-hydride transferが最も妥当であると考えられる。

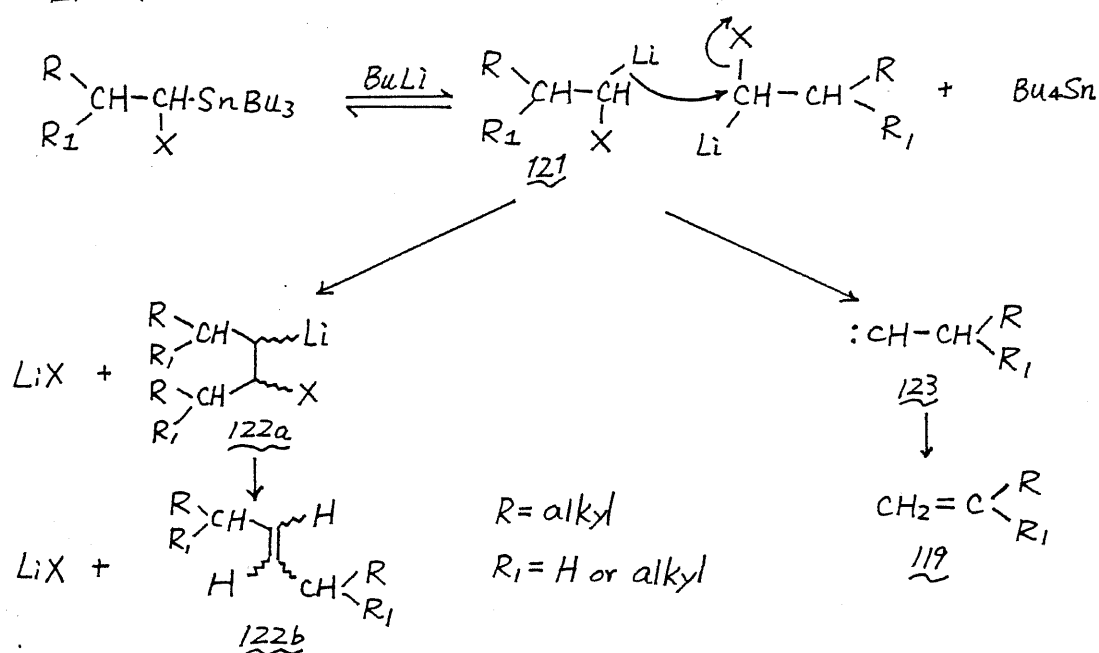


以上のようにより α -ハロアルキルスタナンと $n\text{-BuLi}$ との反応により α -位に置換基のないアルデヒドは2分子がカップリングしたオレフィンに導かれ、 α -位に置換基を有するアルデヒドは末端オレフィンへと収率よく変換されることがわかった。

最後にこのカップリング反応のメカニズムを図-39Bに示した。すなわち、 α -ハロアルキルスタナンと $n\text{-BuLi}$ との反応ではまず短命な α -ハロカルバニオン(α -ハロアルキルリチウム化合物, 121)が生成するが、これは R_1 が H の時はすみやかに2量化を起し、122aを経て2量化したオレフィン122bを与える(dimerizing α -elimination⁵⁸⁾)。これに対し R_1 がアルキル基の場合は、その立体障害のため、カップリング反応が起らず α -elimination

により生成するカルベン中間体(123)を経て末端オレフィン(119)を与えるものと考えられる。このメカニズムは α -ハロカルバニオンの一般的な性質⁵⁸⁾およびアルキル基の異なる各種 α -ハロアルキルスタナン同志の交差カップリングの実験の結果から強く支持されている。

図-39B



すなわち、アルキル基の異なるクロロスタナンとヨードスタナンをBuLiと反応させた場合はクロロスタナン由来の2量化したオレフィンが主生成物となり、アルキル基の異なるクロロスタナン同志の反応では交差カップリング体を主生成物とするランダムな種類のオレフィンが得られた。またカルベン中間体のトラップも試みたが、その存在は全く確認できなかった。以上より図-

59Bのメカニズムが最も妥当だと考えている。⁵⁹⁾

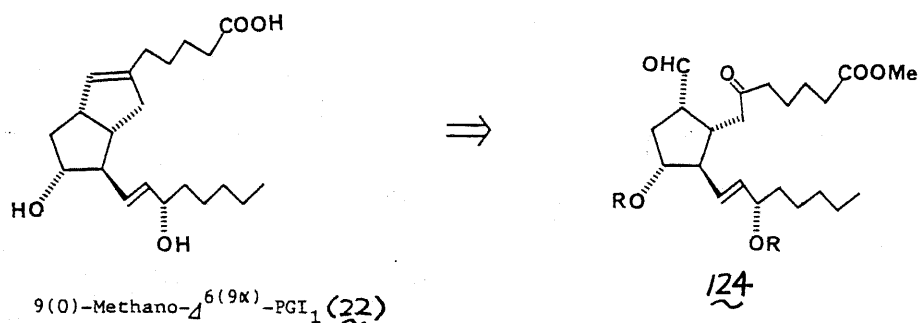
このように α -ハロアルキルスタナンは合成化学的に非常に興味ある化合物であり、現在その反応性についてさらに検討を重ねている。⁶⁰⁾

第4章 新しいプロスタサイクリン炭素類縁体 9(0)-Methano- $\Delta^{6,9\alpha}$ -PGI₁ の合成⁶¹⁾

新しいプロスタサイクリン炭素類縁体(22)は著者の研究室で PGI₂ および Δ^6 -PGI₁ の各種類縁体合成を広範に行なってきた結果、いわば最後に到達したゴールとも言うべき興味あるアナログである。22 の合成における最大の問題点は、その 6,9 α 位に存在する内部オレフィンを各種官能基存在下にいかにより位置特異的に構築するかということである。

著者はまず 22 の光学活性体での合成を目的として、PG合成中間体から容易に得られるであろう 124 のようなジカルボニル化合物の分子内カップリング反応によってその合成を成し遂げようと考えた。

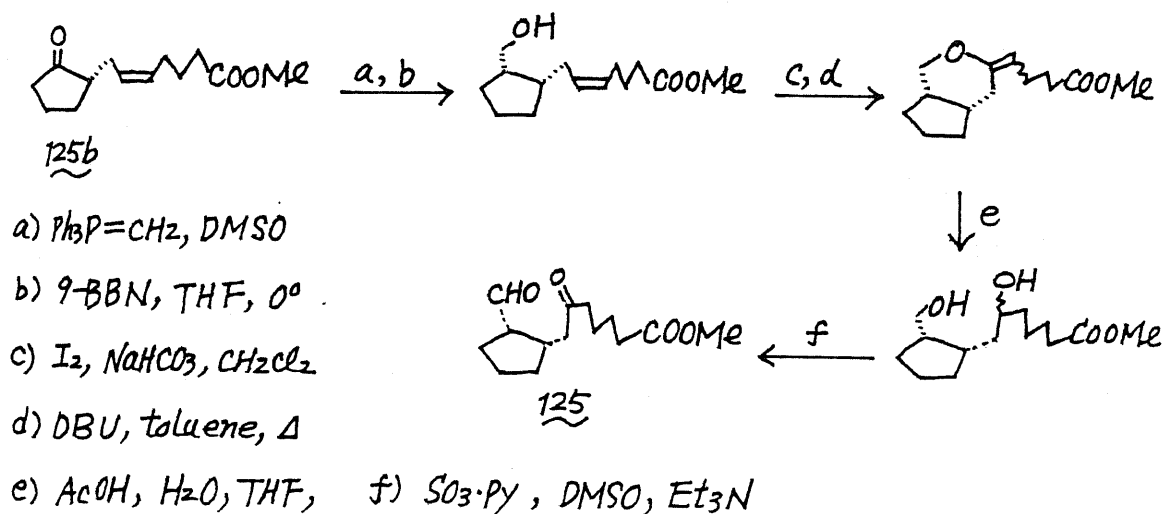
図-40



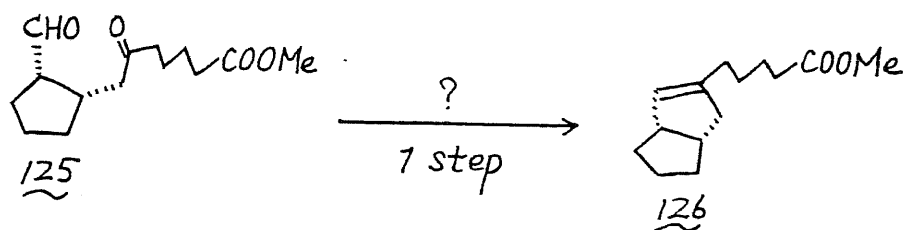
第1節 骨格合成のためのモデル実験

目的とする bicyclo[3,3,0]oct-2-ene 骨格(22)を構築するために著者が設定した 124 が適切な前駆体であるかどうかについて、まずモデル化合物 125 を用いて詳細に検討した。文献の方法^{68,69)}にいたがい原料となるケト-アルデヒド(125)を文献既知^{26a)}のケトン(125b)より次図に示すルートにより合成した。

図-41A

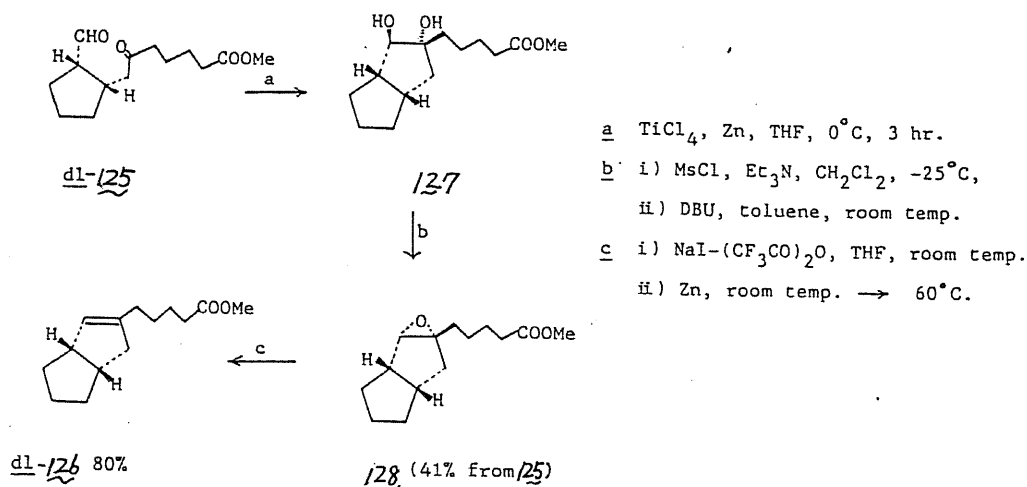


カルボニル化合物をカップリングさせオレフィンに導く方法は、著者が前章第5節で開発した方法を含め、文献上比較的多くの方法が知られている⁵⁹⁾。そこでまず 125 より直接的に (1 step で) 126 を得る反応について検討した。



このようなジカルボニル化合物の分子内カップリング反応には McMurry らによる $TiCl_3$ を用いる反応⁴²⁾が至適であるように思われた。 $TiCl_3$ ⁴²⁾は取扱いがかなり難しい試薬であるので反応条件等を慎重に検討し、125 のカップリングについて試みた。 $TiCl_3$ (Aldrich 製) を金属カリウムまたは Zn/Cu カップルを用いて活性な低原子価チタン (Ti^0 or Ti^{2+}) とし、これに 125 を加え加熱還流したところ 125 は瞬時に消費され、非常に極性の低い生成物を与えた。これは反応条件下にケトン、アルデヒド基のみならずエステル基までが還元を受けて複雑な生成物を与えたものと考えられた。すなわち目的の変換を行なうためには、ケトンおよびアルデヒド基間でのみカップリングが起こるような比較的緩和な条件を設定することが必要であり、図-41B のような One step の変換は非常に難しいことがわかった。

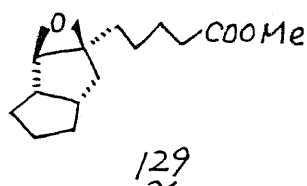
そこで次に 125 の緩和な条件下でのピナコールカップリングにより、いったんジオール 127 を得、127 から目的とする 126 へと変換するルートについて検討した(図-42)。



シカルボニル化合物の分子内ピナコールカップリングの方法として *Corey* と *Danheiser* による $\text{Mg}(\text{Hg})-\text{TiCl}_4$ を用いる方法⁶³⁾ が最適と考えられた。しかしながら $\underline{125}$ を注意深く調整した $\text{Mg}(\text{Hg})-\text{TiCl}_4$ と処理しても目的物 $\underline{127}$ は全く得られなかった。これに対し、向山らの条件すなわち TiCl_4 と Zn ⁶⁴⁾ を用い低温下に $\underline{125}$ と反応させると目的とするビシクロ型のトランスジオール ($\underline{127}$) が主生成物として得られた。 $\underline{127}$ を精製することなく⁶⁴⁾ モノメシル化し、次いで DBU で処理すると $\underline{125}$ より 41% の収率で $\underline{128}$ へと導かれた。 $\underline{128}$ は $\text{NaI}-(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ⁶⁵⁾ にてハロヒドリンとした後、 Zn で処理すると収率よく $\underline{126}$ に変換された。この $\underline{126}$ の構造は当教室で別途合成された標品⁶⁵⁾ との比較により明確に決定された。

また 127 および 128 の立体化学に関しては、126 をメタクロロ安息香酸によりエポキシ化した時得られる β -エポキシド (129) が 128 と異なることからそれぞれを図示したような配位のもゝと推定した。

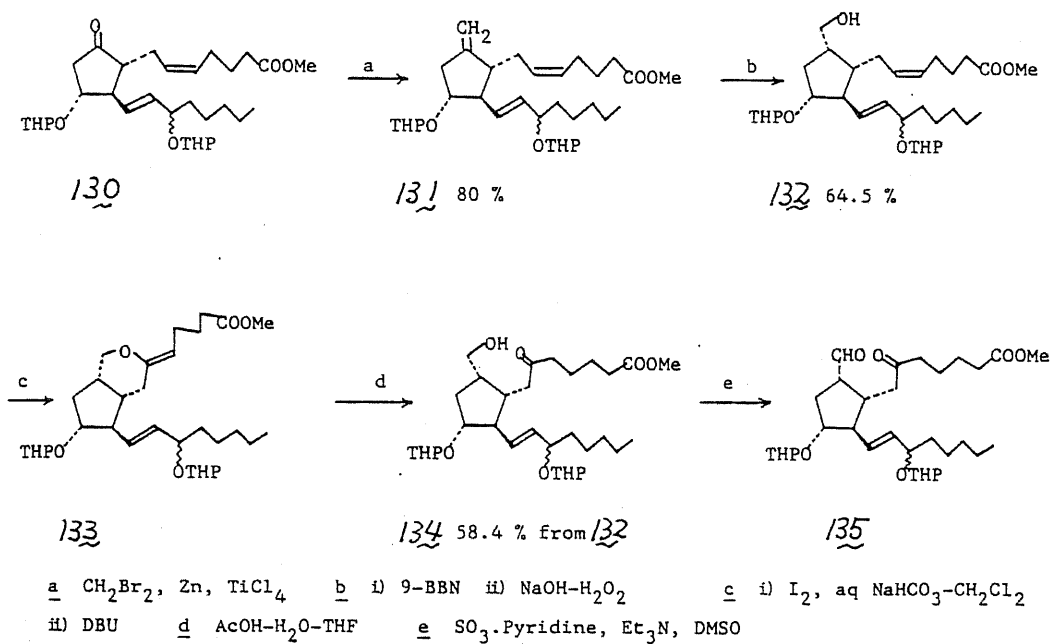
以上のような一連の変換により、首尾よく目的の骨格を構築できることが明らかとなゝたので、次に実際の系にこの反応を適用することとした。



第2節 (+)-9(10)-Methano- $\Delta^{6,9\alpha}$ -PGI₁(22)の合成とその生物活性⁶¹⁾

実際の系で上述のピナコールカップリングを行なうにあたり、まず必要となる光学活性なケト-アルデヒド体(135)を図-43に示した方法により合成した。

图-43.



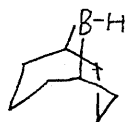
すなわち文献の方法^{20b, 66)}により合成した PGE₂ 誘導体 (130, 15α (15S) および 15β (15R)-OH 体の混合物) を Zn-CH₂Br₂-TiCl₄ 試薬⁶⁷⁾ を使い、メチレネ-ジョンし 80% の収率でメチレン体 (131) へと導いた。この変換 (130 → 131) は通常 Wittig 試薬 (Ph₃=CH₂) を用いた場合には行なえず、130 のようなエーテル化しやすいケトンには本試薬が最適であると考えられる。この 131 を THF 中 0℃ で

約4当量の 9-BBN^{*} によるハイドロボレーションに付し、⁽⁶⁸⁾次いで NaOH-H₂O₂ で処理し、64.5%の収率でアルコール(132)を得た。132 を I₂ によりヨードエーテル化⁽⁶⁹⁾した後、過剰の DBU で処理するとエノールエーテル(133)が主生成物⁽⁷⁰⁾として得られた。これを精製することなく AcOH-H₂O-THF (1:1:1) の溶液中室温で攪拌するとエノールエーテルの加水分解のみが起こり、ケト-アルコール(134)が 132 より 58.4%の収率で得られた。

134 は IR においてアルコール (ν 3400 cm⁻¹), エステル (ν 1740 cm⁻¹), およびケトン (ν 1710 cm⁻¹) の吸収がそれぞれ観察され、¹H-NMR においては 2H 分のオレフィン性プロトンしか認められなかったこと、Mass において M⁺-H₂O ピークが観測されたことからその構造を確認した。134 から 135 への酸化は SO₃·Pyridine complex⁽⁷¹⁾ を用いて行なうのが最も簡便であり、後処理後得られるケト-アルデヒド(135)を精製することなく次のピナコールカップリング反応に付した。

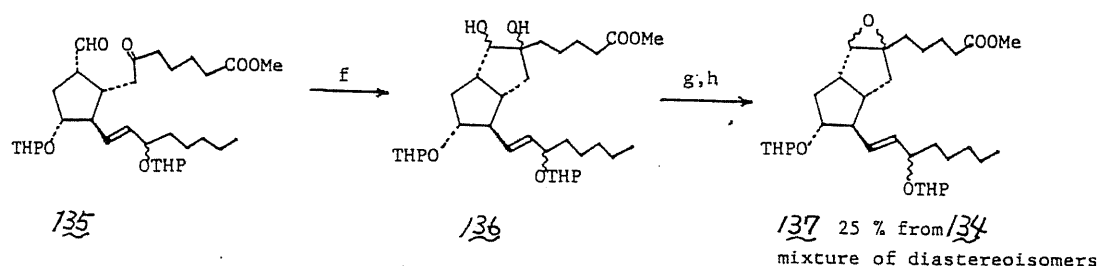
本合成の crucial step と考えられたピナコールカップリング反応は、モデル実験の場合と全く同様の条件下で行なった。すなわち THF 中で調整した Zn と TiCl₄ の懸濁液に 0℃ で 135 を加え約1時間反応させると目的とするビシクロ型ジオール 136 が得られた。136 を精製することなく低温でモノメシル化し、次いで過剰の DBU で処理すると望みのエポキシド(137)が先のケト-

* 9-Borabicyclo [3,3,1] nonane



アルコールより25%の収率で得られた。エポキシド(137)の立体化学はTHPエーテルの存在のため明確に決定することはできなかったがおそらくエンド(α)-エポキシドとエキソ(β)-異性体の混合物であろうと推測された。

図-44



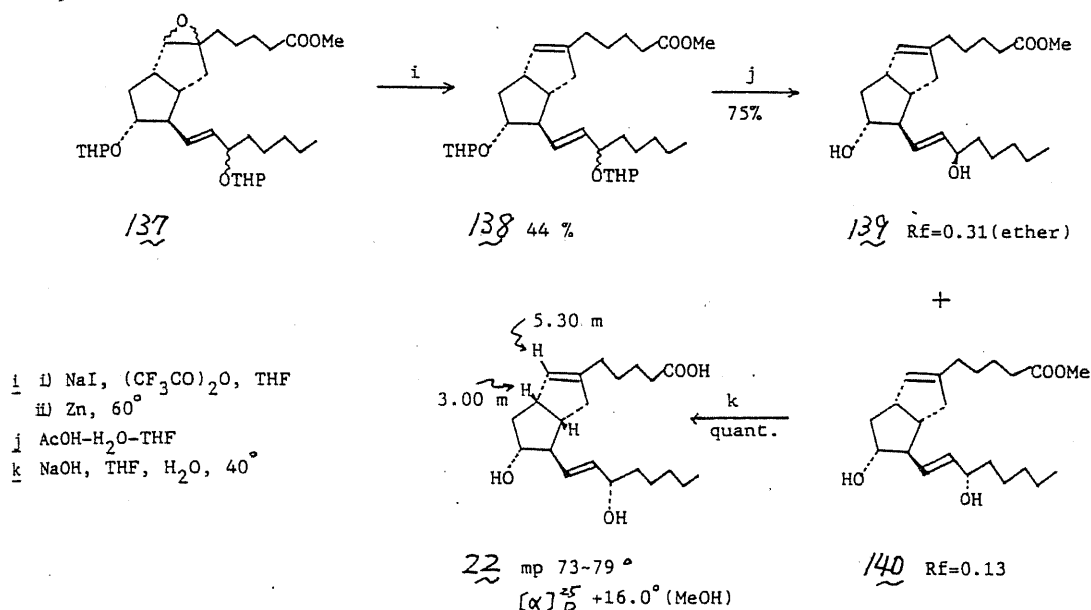
f TiCl_4 (2.5 equiv)-Zn (8 equiv) in THF at 0°C for 1 hr

g Et_3N (1.7 equiv)- MsCl (1.5 equiv) in CH_2Cl_2 at -25°C for 15 min

h excess DBU in toluene at room temperature

次にエポキシド(137)をモデル実験の場合と同条件下に deoxygenation 反応に付すと、目的とする内部オレフィン(138)が44%の収率で得られ、同時に原料137が40%程度回収された。この変換により首尾よく目的の骨格が構築され、残された合成上の問題は保護基の脱保護と15-位ジアステレオ異性体の分離という問題だけになった。

8-45A



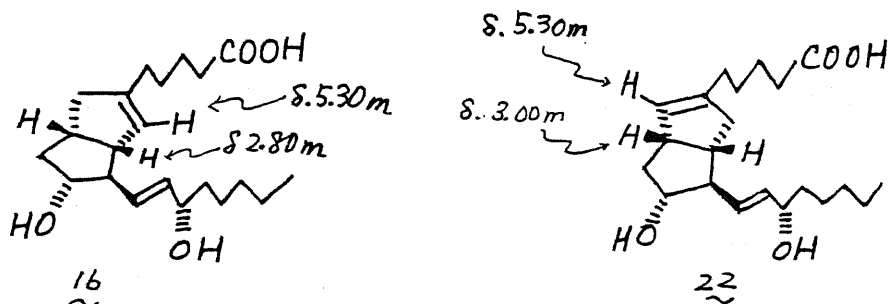
138をAcOH-H₂O-THF中50℃にて加熱するとTHPエーテルの開裂が起こり、対応するジオール(139, 140)が75%の収率で得られた。これら2つのジアステレオ異性体はTLCのR_f値に大きな差があり(139: 0.31, 140: 0.13, SiO₂/ether)。通常のカラムクロマトグラフィーにより容易に分離精製された。これらの15-位水酸基の配置は次の2つの方法により、明確かつ容易に決定された。すなわち、1) 原料として天然型の15α(15S)-配置をもつ(130に対応する)PGE₂誘導体からの140の別途合成および、2) 15α-体(天然型)と15β(15R)-体の生物活性の上での強弱の差によった。その結果、less polar isomer(R_f=0.31)が15β(15R)体(139)であり more polar isomer(R_f=0.13)が15α(15S)体(140)であると決

定された。なお、 $15\alpha, \beta$ 体のTLC上での挙動(極性の差)は類似の類縁体の場合に観察されたものと完全に合致するものでもあった。

最後に140をNaOH-THF-H₂Oの条件下に処理し、エステル加水分解を行ない標的化合物22の合成を完了した。22はSiO₂ショートカラム(AcOEt:MeOH=15:1)によって精製し、融点73~79℃, $[\alpha]_D^{25} + 16^\circ$ の結晶として得られた。

興味深いことに22は先に述べた Δ^6 -異性体(16)(P.7参照)とTLC, IR MSがほとんど同じ(superimposable)であり、明確な区別がつけられなかったが、¹H-NMRスペクトルにおいて核間位プロトンHAが $\delta 3.00$ にみられることにより、区別することができた(図-45B)。

図-45B ¹H-NMR spectra of 16 & 22



また、22は予想したとうりの化学的安定性を有し、室温で長時間放置しても全く分解しなかった。

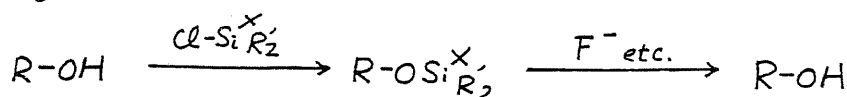
このようにして得られた新しい炭素類縁体22の生物活性を調査したところ、表-6に示したような非常に興味ある結果が得

第5章 t-ブチルジメチルシリルおよびt-ブチルジフェニルシリルエーテルの新しい反応性とそれを利用した11-*epi*-PGF_{2α}の合成⁷⁹⁾

t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)エーテル(23)は1972年、Corey⁷⁸⁾らによって導入された木酸基の保護基であり、次のような特徴をもっている。i) アルコールとTBDMSクロリドとの反応により容易にかつ高収率で形成され、ii) 従来のトリアルキルシリルエーテル(e.g. トリメチルシリルエーテル)に比べ、種々の反応条件下に安定であり広い適用範囲をもつと期待され、iii) 生成したシリルエーテルが通常結晶性の扱い易い化合物であり、不斉炭素を有しないためTLC、NMR等の解析に好都合である。そして、iv) フッ素イオンおよび弱酸によって簡単かつ選択的に脱保護されることである。このようなことからTBDMSエーテルは現在有機合成において最もよく使われる保護基となっている。著者が以下に述べるPGI₂関連化合物の合成研究を始めた時点では、TBDMSエーテルの酸に対する不安定性が問題にされていたにせよ、塩基性条件下での副反応(TBDMS基の開裂、転位等)に関しては、ほとんど報告がなかった。⁷²⁾

一方、1975年 HanessianらはTBDMSエーテルの酸に対する不安定性を克服するために新たにより安定なt-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)エーテル(24)を導入し、²²⁾そのTBDMSエーテルにまさる有用性を主張した。以来TBDPSエーテルも広範に天然物合成に利用されてきた。

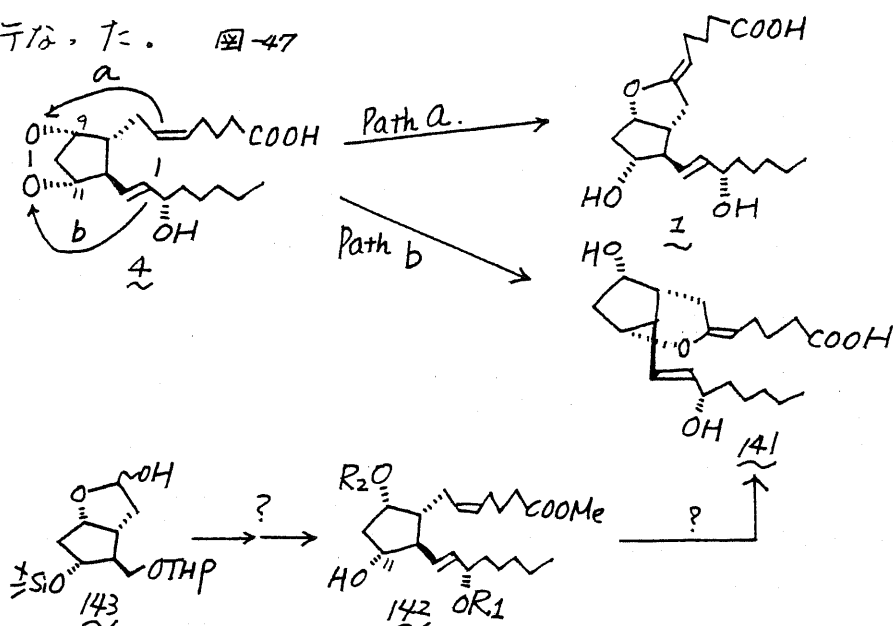
図-46



23: $R' = Me$ (TBDMS)

24: $R' = Ph$ (TBDPS)

著者が TBDMS エーテルの塩基性条件下での興味ある反応性を見出すようになった研究経緯は次のようなものであった。PGI₂ (1) の PG-エンドパーオキサイド (4) からの生合成経路は Path a のような 9-位酸素原子と α-鎖上のシス-2 重結合との反応によるものと考えられている。これに対し、Path b のような 11-位酸素原子と α-鎖 2 重結合との反応が起これば、141 のような新型の PG が生成する可能性が考えられ、著者は 141 の化学合成について検討を始めた。³³⁾ 141 の合成のためには 11-位にのみ遊離の水酸基を有する 142 がその前駆体として最適であるように思われ、142 を得るためにまず、143 の DMSO 中での Wittig 反応を行なった。 図-47

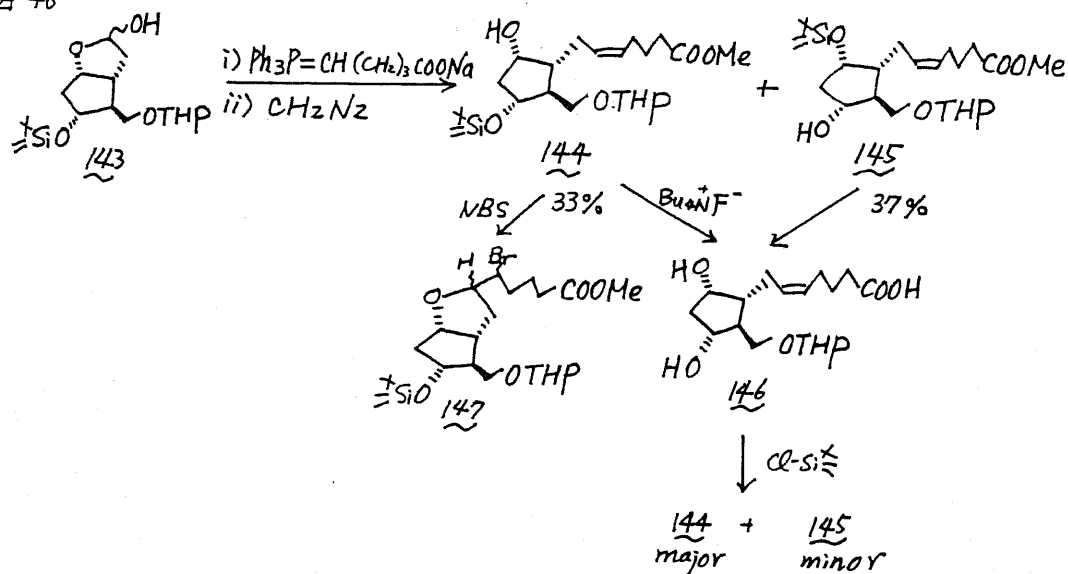


第1節 TBDMS基の1,5-転位反応

ラクトール(143)をDMSO中で約5当量の $\text{Br}^-\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ と $\text{Na}^+\text{CH}_2\text{SOCH}_3$ によるWittig反応に付し、得られるカルボン酸をジアゾメタンで処理すると予期した生成物(144, 33%)のほかTBDMS基の転位した異性体(145)が37%の収率で得られた。144および145の構造はそれぞれのアスペクトルデータと次に示す化学変換により確認した(図-48)。

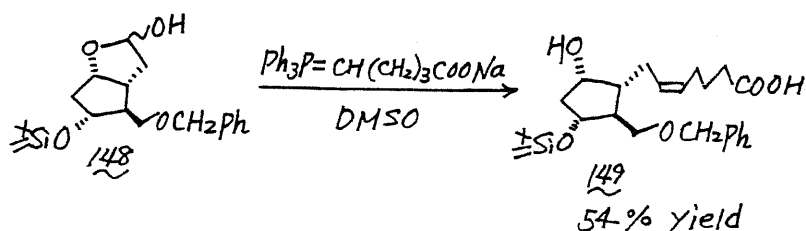
即ち、144及び145をそれぞれ $^-\text{Bu}_4\text{NF}^+$ と反応させシリルエーテルを切断すると、同一のジオール(146)が得られた。この146をDMF中imidazole存在下約3当量のTBDMSクロリドと反応させると、立体障害の小さい11-位アルコールがシリル化された144が主生成物として得られ、145が副生成物として得られた。さらに144を CH_2Cl_2 中で当量のNBSと反応させると、bromocyclic ether(147)が得られるが、145を同条件下NBSと反応させてもcyclic etherは得られなかった。

図-48



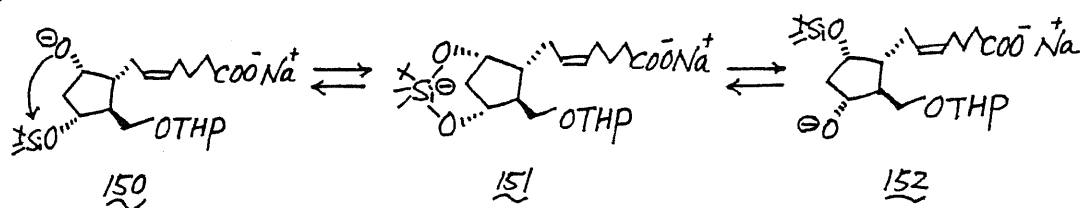
以上より TBDMS 基の転位反応が起こったことは明白であるが、先の Corey らの報文⁽⁸⁾では 148 を用いた同様の Wittig 反応中にこの種の転位反応が認められておらず (図-49)⁽²⁵⁾ 注目に値する。

図-49



次にこの転位反応のメカニズムについて考察すると、Wittig 反応ではまず 150 のようなアルコキシドが生成するが、これがさらに近傍にある Si 原子を攻撃し、151* のような六員環中間体を経て 152 となり、転位体 145 と 144 を与えるものと考えられる (図-50)。したがって最終生成物の比率は 150 および 152 の熱力学的安定性に依存することになる。

図-50



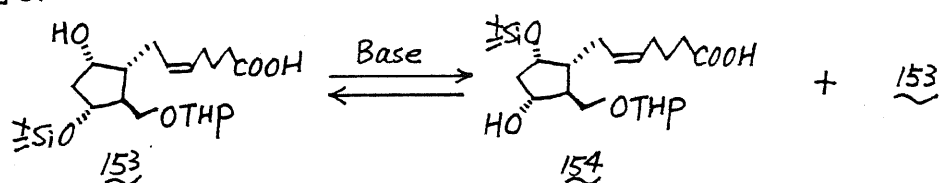
このようなメカニズムは次の実験事実によっても支持される。この Wittig 反応の反応時間を長く (1, 2, 5 時間) して生成物の比を観察したところ、生成比に変わりはなかった。

さらに他の塩基性条件下での挙動をみるべくカルボン酸 (153)

*5 配位ケイ素の存在については文献 81 を参照されたい。

をDMSO またはDMF中約2当量のNaHと室温で反応させると予想通り 154 と 153 のほぼ1:1の平衡混合物が得られた。また逆に 154 をDMSO中NaHと反応させても同様の結果が得られた。しかしながら、溶媒と塩基の組み合わせを変え、153 をDMEまたはTHF中*n*-BuLiと反応させた場合は転位体の生成は認められなかった。したがってこの転位反応はDMSOやDMFなどのdipolar solvent中で生じたアルコキシドイオンによって引き起こされる平衡反応であると考えることができる。

図-51



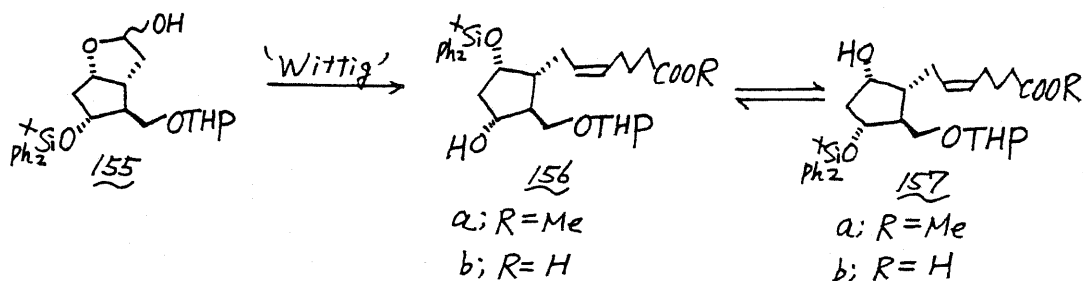
著者の報告と時を相前後して、この種の転位反応がPG合成中間体以外の化合物²⁶⁾でも起こることが報告され、TBDMS基の保護基としての使用に警鐘を与えている。

第2節 TB DPS 基の 1,5-転位反応

先述したように、TB DPS エーテルは TB DMS エーテルより安定である点にその特徴がある。これまで TB DPS エーテルの塩基性条件下での転位反応等に関しては、殆ど報告がなく、⁷²⁾ TB DMS エーテルとの比較という点でその塩基性条件下での挙動に興味をもたれた。そこで TB DPS エーテルの Wittig 反応をはじめとする先述の塩基性条件下での反応性について検討を行なった。

TB DPS エーテルをもつラクトール (155) を前述の Wittig 反応に付し、生成物をジアゾメタンでメチルエステルとすると、転位体 (156a) が主生成物として 41% の収率で得られ、同時に 157a が 36% の収率で得られた。TB DPS エーテルの場合も TB DMS エーテルの場合と全く同様に容易に転位反応が起こることがわかった。

図-52



さらにカルボン酸 (156b) または (157b) を約 2 当量の NaH と DMSO 中で反応させても転位が起こり、156b と 157b の約 1 : 1 の混合物が得られた。

このような転位反応が通常よく用いられる塩基性条件下で、容易に起こるということは複雑な化合物の合成において TB DMS

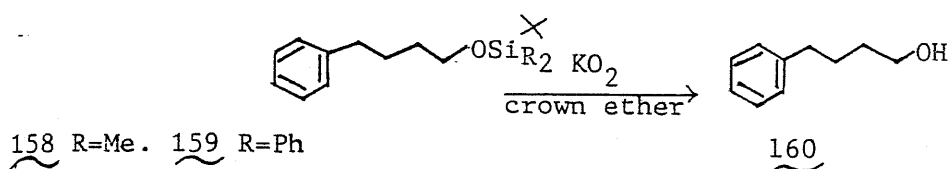
基や TBDPS 基を保護基として選択する際にひとつの指針を与えるものであり、実際に使用している場合にも細心の注意が必要であることを物語っている。

第3節 KO_2 を用いる TBDMS および TBDPS エーテルの新しい開裂反応

前節で観察されたシリル基の転位反応はアルコキシドイオンによるシリルエーテルの一種の開裂反応とも考えることができる。TBDMS または TBDPS エーテルの脱保護手段としては、フッ素イオン ($n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$) を用いる反応^(18, 22)がよく知られているが、著者は前節の結果から、酸素求核剤もこれらシリルエーテルの脱保護試薬となりうるのではないかと考えた。そこで強力な酸素求核剤として知られる KO_2 ^(20, 21) と TBDMS および TBDPS エーテルとの反応について検討を行なった。

簡単なモデル化合物 (158, 159) を DMSO や他の溶媒に溶かした KO_2 /18-crown-6 のサスペンションに室温で加え、原料が完全に消失するまで攪拌を続けた。結果を表-7 に示したが、溶媒としては DMSO が最適であり、少過剰の KO_2 /18-crown-6 により効率よく開裂反応を行なうことができた。DMSO の代わりに

表-7. Reaction of Silyl Ethers with KO_2 and 18-Crown-6 at 25 °C



Entry	Substrate	Solvent	KO_2 :18-Crown-6(eq)	Reaction time	Yield ^{a)} (%)
1	<u>158</u>	DMSO	3 : 3	10 min	85
2	<u>158</u>	DMSO	3 : 1	30 min	85
3	<u>158</u>	DMSO	3 : 0.1	1 h	85
4	<u>158</u>	DME	3 : 3	15 h	85
5	<u>159</u>	DMSO	3 : 1	1 h	83

a) Isolated yield.

benzene のような非極性溶媒を用いると、反応は非常に遅く大過剰の試薬が必要なこともわかった。

このように KO_2 /18-Crown-6/DMSO 系は試薬の調達のしやすさ、反応の速さなどの点で TBDMS および TBDPS エーテルの新しい有効な開裂手段であると考えられる。

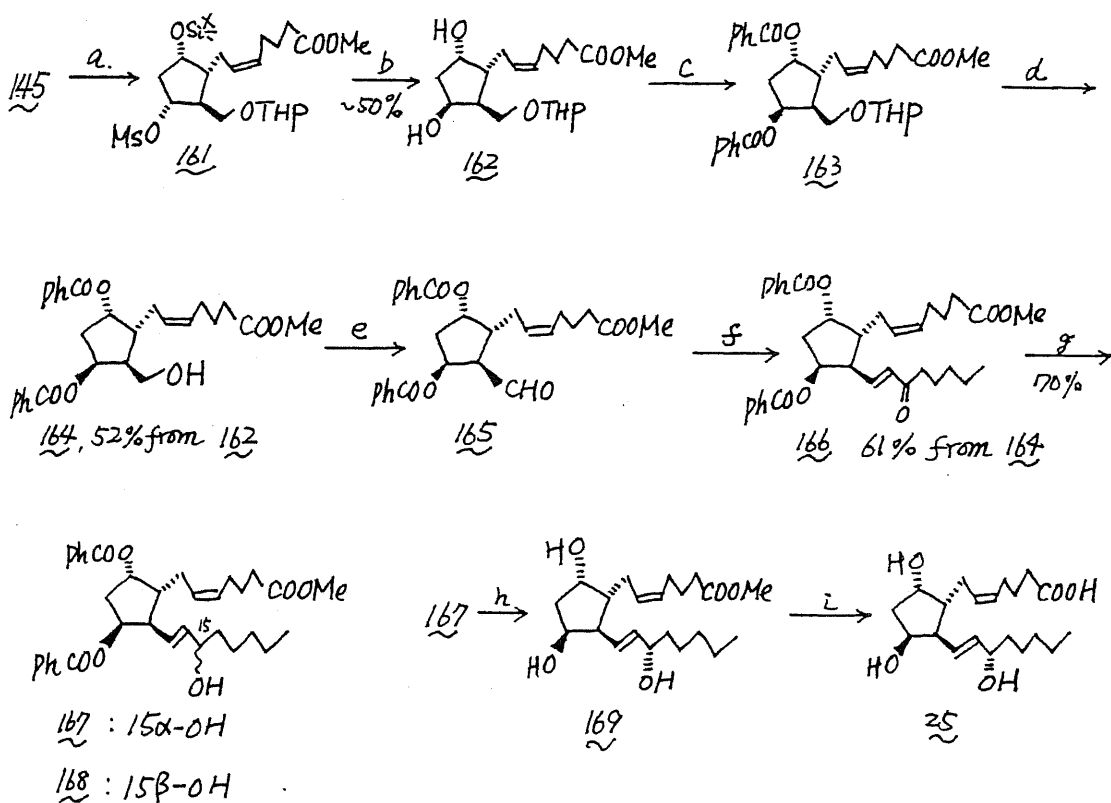
第4節 11-*epi*-PGF_{2α} の合成

先の転位反応で得られたアルコール(145)はPGの9-位が選択的に保護された興味ある合成中間体である。そこで145を用い著者の開発した新しい脱保護手段を利用して比較的合成が困難とされている11-*epi*-PGF_{2α} (25)²⁾の効率よい合成について検討した。

原料となる光学活性なアルコール(145)はWittig反応と塩基(NaH)処理を組み合わせ、ラクトール(143)より約50%の収率で得られた。145を常法にしたがいメシラート(161)となし、これをDMSO-DME中室温でKO₂(1.5当量)/18-Crown-6(3当量)とともに7時間反応させると、11-位アルコールの反転²⁾と同時にTBD-MSエーテルの開裂を行なうことができ、ジアゾメタン処理後ジオール(162)を約50%の収率で得た。162をPhCOCl/Pyridineにてベンゾアート(163)とし、次いでTHPエーテルをAcOH-H₂O-THF(3:1:1)にて加水分解するとアルコール164が162より52%の収率で得られた。

164からのω-鎖の導入は常法通り進めた。すなわちアルコール(164)をCollins試薬またはSO₃·Pyridine complex³⁾を用いて酸化し、得られる不安定なアルデヒド165を直ちにEmmons-Horner Wittig反応に付しエノン(166)に収率61%で導いた。この166をDME中Zn(BH₄)₂で還元すると15位アルコールのジアステレオ異性体(167, 168)が75%で得られた。主生成物の15α-アルコール(167)をK₂CO₃-MeOHでエステル交換し11-*epi*-PGF_{2α}メチルエステル(169)を72%の収率で得た。169は11-*epi*-PGE₂

図-53.



a: MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -25°C

b: KO₂, 18-Crown-6, DMSO-ME, r.t.

c: PhCOCl, pyridine, CH₂Cl₂

d: AcOH-H₂O-THF (3:1:1), r.t.

e: CrO₃·2py, CH₂Cl₂

f: (MeO)₂PO-CH[⊖]-CO₂H₁₁, DME

g: Zn(BH₄)₂, DME, r.t.

h: K₂CO₃, MeOH

i: KOH, MeOH, H₂O, r.t.

メチルエステル^{m)}より別途合成した標品と各種機器データが完全に一致したことより、その構造が確認できた。

最後に常法にしたがいエステルを加水分解し、(+)-11-epi-PGE₂α(25)を mp 120-122°C (文献値²⁾ 117-119°C) [α]_D +83.3° の結晶として得た (70%)。

以上のように著者はTBDMSEーテルの新しい反応性を見出しそれを活用することで従来複数の行程を要した保護基の変換過程を簡略化し、比較的短行程で簡便な11-*epi*-PGF $_{2\alpha}$ の新合成ルートを確立することができた。

総 括

第1章

9(0)-Thia- Δ^6 -PGI₂ (18)の有するエンド-ビニルスルフィド骨格の構築のためスルフェニルブロミドの分子内付加-脱HBrの反応について検討した。目的のエンド-ビニルスルフィドを得るためにはエネルギー的に不利な中間体(33)を経るため分子間反応が懸念されたが、モデル実験の結果、側鎖にシス-2重結合をもつジスルフィドよりスルフェニルブロミドの分子内付加反応とそれに引き続く脱HBr反応により目的の骨格が着尾よく構築できることがわかった。そこで光学活性 Corey lactone (46)より16行程を経てジスルフィド(31)を合成し、31からαスルフェニルブロミドの分子内付加と脱HBr反応をkey stepとした18の最初の合成に成功した。

第2章

ビニルスルフィドの異性化反応について種々条件を検討した結果、AcOH-H₂O-THF(50°C)などの比較的緩和な条件下にエキソ体(62)が熱力学的に安定なエンド体(63)を主とする平衡混合物に異性化することを見出した。そこで9(0)-Thiaprostacyclin誘導体(23)を同様の酸性条件下に処理し、9(0)-Thia- Δ^6 -PGI₂メチルエステル(65)とエキソ-ビニルスルフィド(74)の混合物を得た。65をpreparative TLCで分離後、着尾よく18へと導くことができ、生物活性を精査するに足る18を得ることができた。18はPGI₂の約1/100程度の血小板凝集阻止作用を示すことがわかった。

第3章

PG α -鎖上の6,7-位へ効率よく不飽和結合を導入することを目
標として、 α -ハロアルキルスタナンの合成法と反応性について検討し
た。アルデヒドを Bu_3SnLi と反応させ、つづいてハロゲン化すると
安定な α -ハロアルキルスタナンが得られた。最も収率よく得られ
る α -ブロモアルキルスタナンを DBU と反応させると E 体を主とするビ
ニルスタナンが収率よく得られた。さらにビニルスタナンを $\text{Pb}(\text{OAc})_2$
と反応させると末端アセチレンへと導かれ、 $\text{RCH}_2\text{CHO} \rightarrow \text{RC}\equiv\text{CH}$ の新変換反
応を確立することができた。そこでこの新変換反応を PG 系化合物に適用し、
アルデヒド(102)よりビニルスタナン(104)を経てアセチレン(105)を得る
ことができた。この変換により従来困難であった PG α -鎖上の6,7-位へ二重結
合を立体選択的に導入することが可能となった。さらに 105 から α -鎖を伸
長すると新型の PG(112) が得られ、これを用いて 18 の改良合成を成し遂
げた。

一方、 α -ブロモスタナンを $n\text{-BuLi}$ で処理すると二量化したオレフィン
が得られ、アルデヒドをカップリングさせオレフィンに導く新しい方法
が見出された。このカップリング反応の Scope & Limitations および
メカニズムについて検討を加え、興味ある結果を得た。

第4章

9(0)-Methano- $\Delta^{6(8)}$ -PGI₁(22) の骨格合成のためにジカルボニ
ル化合物のピナコールカップリング反応について検討した。向山
らの条件($\text{TlCl}_4\text{-Zn}$)は脂肪族ケトンの分子内ピナコールカップリ

ングにはほとんど用いられていなかったが、モデル化合物(125)を用いて検討した結果、この種の変換に最適の方法であることがわかった。ジオール(127)からはエポキシド(128)を経て目的とするオレフィン(126)を得ることができた。そこで PGE_2 誘導体(130)より6行程を経てケトアルデヒド(135)を得、これをカップリングさせると 136 が着尾よく得られた。136 はモデルと同様にエポキシド(137)経由の deoxygenation により目的とする 22 へと変換することができた。興味深いことに 22 は PGI_2 の $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{10}$ の強力な血小板凝集阻止作用を示すことがわかった。

第5章

PGI_2 関連化合物の合成のため TBDMS 基をもつラクトール(143)を Wittig 反応に付したところ、TBDMS 基の 1,5-転位反応が起こることがわかった。この種の転位反応は極性溶媒中での塩基処理でも引き起こされた。さらにこの種の転位反応はより安定な TBDPS 基を用いた場合にも起こり、保護基の選択という点から示唆に富む結果であった。一方、TBDMS および TBDPS エーテルを 18-crown-6 存在下 DMSO 中で KO_2 と反応させるとこれら保護基の開裂反応が起こり、対応するアルコールが収率よく得られた。これらの新しい反応性を利用し、転位体(145)より9行程を経て 11- ϵ - $PGF_{2\alpha}$ (25) の簡便な新合成ルートを確立した。

謝 辞

本研究に際し、ご懇篤なるご指導を賜りました、帝京大学薬学部、池上四郎教授に深く感謝の意を表します。また、本研究に対し、適切なご指導、ご鞭撻をいただきました、相模中央化学研究所主任研究員、柴崎正勝博士に厚く御礼申し上げます。さらに、本論文作成に関し、種々の有益なるご助言とご校閲を賜りました、千葉大学薬学部、日野亨教授、ならびに貴重なご助言とご激励をいただきました、千葉大学薬学部、中川昌子助教授に深謝いたします。

実験にご協力いただいた横森博子学士、生物活性を測定していただいた帝人(株)生物医学研究所、黒住精二博士ならびに薬理研究室の方々に感謝いたします。

末筆ながら、各種スペクトルを測定していただきました、帝京大学薬学部、中央器械室の方々に心より感謝いたします。

昭和58年8月

島澤 保廣

実験の部

各章を通じ次のものを使用した。

mp : 未補正, 微量融点測定器(柳本製作所)

IR : 日立IR 215型

$^1\text{H-NMR}$: Varian EM360A および Varian XL-100

溶媒はすべて CDCl_3 を使用し、TMS を内部標準とした。

表示は singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet を
s, d, t, q, m と略記した。

MS : 日本電子 JMS-D 300 型

HR-MS : 日本電子 JMS-01SG-2 型
(高分解能MS)

$[\alpha]_D$: 日本分光 DIP-181 型

GLC : 島津 GC-mini 2 型

シカゲル : 和光純薬社製 Wakogel C-200 (カラムクロマト)

TLC : Merk 社製 kieselgel 60 F₂₅₄, Art. 5715

検出はリンモリブデン酸のエタノール溶液につけ、加熱し発色。

preparative TLC : Merk 社製 kieselgel 60 F₂₅₄, Art. 5715 および
Merk 社製 kieselgel 60 F₂₅₄, Art. 5717.

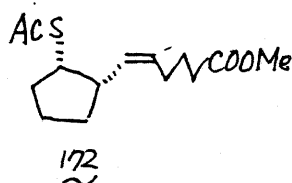
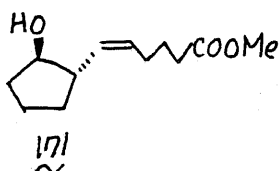
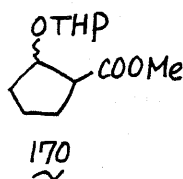
緩衝液 : 和光純薬社製 pH 4.01 (7-タル酸) 緩衝液 および pH 6.86 (リン酸) 緩衝液

第1章の実験

ジスルフィド(36)

市販のシクロペンタノン-2-カルボン酸メチルをメタノール中 -25°C で NaBH_4 により還元し、得られるアルコールを塩化メチレン中室温で無水トシル酸存在下にジヒドロピランと反応させTHPエーテル(170)を得た。170; $\text{IR } V_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2950, 2870, 1730, 1200, 1125, 1020, 870. $^1\text{H-NMR } \delta(\text{ppm})$: 4.60 (m, 1H, アセタールH), 3.60 (s, 3H, OMe). 170をエーテル中 LiAlH_4 によりアルコールとし、次いでPCC酸化に付しアルデヒド(37)へと導いた。37; 2950, 2875, 2710, 1720, 1200, 1130, 1080, 1035, 870.

37を文献記載の方法^{20a)}にしたがいDMSO中でdimethylsodiumと4-carboxybutyl/triphenylphosphonium bromideより生成させたイリドと室温でWittig反応を行ない、得られるカルボン酸をジアゾメタンで処理しメチルエステルとした。次いでこれを $\text{AcOH-H}_2\text{O-THF}$ 中 -50°C に加熱し、THPエーテルの切断を行ない得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフにて分離精製し最も極性の高い部分からアルコール(171)を得た。171: 3400, 2950, 2850, 1735, 1430, 1160, 1070; $^1\text{H-NMR } \delta(\text{ppm})$ 5.60-5.20 (m, 2H, オレフィン), 5.00-4.70 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H, OMe).



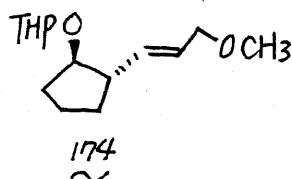
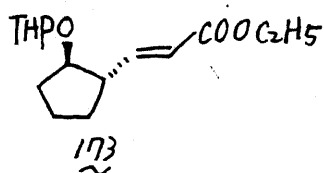
171をVolanteの方法³⁰⁾にしたがいTHF中室温で約2当量の $\text{Ph}_3\text{P DEAD}$, 4オキ酢酸と反応させ、4オアセテート(172)へと導いた。172; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2925, 2850, 1735, 1680, 1430, 1345; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.65-5.25(m, 2H, オレフィン), 3.80(m, 1H), 3.70(s, 3H, OCH_3), 2.30(s, 3H, COCH_3).

171を文献記載方法^{26a)}にしたがいメタノール中約2.5当量の NaOMe と室温で反応させ、粗生成物をジエタノールで処理し、ジスルフィド(36)を黄色油状物として得た。36; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2950, 2850, 1735, 1430, 1150; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.70-5.20(m, 2H, オレフィン), 3.60(s, 3H, OCH_3).

ジスルフィド(41)

文献の方法^{27a)}にしたがいDME中でtriethylphosphonoacetateと NaH を反応させナトリウム塩に導き、これに室温でアルデヒド37を加え α, β -不飽和エステル(173)を得た。173; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2950, 2870, 1720, 1645, 1200, 1130, 1035. $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 6.80(dd, 1H, $J=16 \& 4 \text{ Hz}$, オレフィン), 5.80(d, $J=16 \text{ Hz}$, 1H, オレフィン), 4.75(m, 1H, アセタールH), 4.10(q, $J=7 \text{ Hz}$, OCH_2 -).

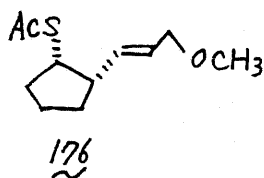
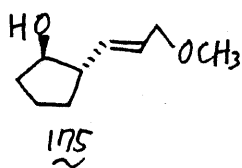
173をトルエン中 -78°C で元素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)にて還元し、得られるアルコールをDMF中 NaH 存在下に CH_3I と反応させメチルエーテル(174)へと導いた。174を



精製することなく $\text{AcOH-H}_2\text{O-THF}$ 中 50°C にて加熱し THP エーテルの切断を行ない、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると極性の高い部分よりアルコール(175)が淡黄色油状物として得られた。175; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$: 3400, 2945, 2855, 1450, 1110; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.65-5.25 (m, 2H, オレフィン), 3.20 (s, 3H, OMe).

175 に前述の Volante の方法³⁰⁾を適用し、THF 中室温で約 2 当量の Ph_3P , DEAD, チオ酢酸と反応させ、チオアセテート(176)へと導いた。176; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$: 2950, 2860, 1680, 1110, 960; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.60-5.35 (m, 2H, オレフィン), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 2.20 (s, 3H, COCH_3).

176 を前述のごとくメタノール中約 2.5 当量の NaOMe と反応させ、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製すると極性の高い部分からジスルフィド(41)が淡黄色油状物として得られた。41; 2950, 2860, 2820, 1465, 1380, 1185, 1120, 975; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.75-5.45 (m, 4H, オレフィン), 3.30 (s, 6H, $\text{OCH}_3 \times 2$).



エンドビニルスルフィド(40)

上記の方法により合成したジスルフィド(36)(10.7mg, 0.023 mmol)の CCl_4 (2ml)溶液に、氷冷下(0℃) 1当量の臭素溶液(0.5M CCl_4 溶液 0.46 ml, 0.023 mmol)をシリンジでゆくり加え同温にて15分攪拌した。TLC(エーテル:石油エーテル=1:2)で原料(36)の消失を確認後、溶媒を減圧下に留去すると橙色油状物(39)が得られた。これを精製することなく直ちにトルエン(1ml)に溶かし、DBU(0.1ml)を加え60~80℃にて1時間加熱した。反応混合物をエーテル(30ml)と食塩水(5ml)にて希釈し、エーテル層をさらに食塩水(5ml×5)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。エーテルを留去し得られる粗生成物をpreparative TLC(エーテル:石油エーテル=1:2)にて精製すると純粋なエンドビニルスルフィド(10)(2mg, 20%)が無色油状物として得られた。10; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2945, 2850, 1730, 1425, 1260, 1010, 790; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.05(m, 1H, ビニルスルフィドプロトン), 4.22-3.98(m, 1H), 3.70(s, 3H, OCH_3), 3.74-3.65(m, 1H), 2.32(m, 4H), 2.10-1.50(m, 8H); MS m/e : 226 (M^+), 195 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 167, 149.

トランス-β-ブロモスルフィド(42)

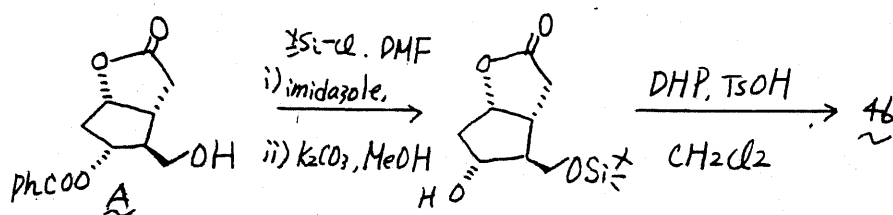
上記の方法により合成したジスルフィド(41)(10mg, 0.29 mmol)を40と同様にして CCl_4 中1当量の Br_2 と反応させ、粗のトランス-β-ブロモスルフィド(42)を得た。42をトルエン(1ml)に溶かし、DBU(0.1ml)とともに60℃にて1夜(15時間)加熱した。反応液を40と同様の後処理に付し、エーテルを留去すると

42 (10 mg, 100% recovery) が黄色油状物として回収された。42;
 $IR \nu_{\max}^{\text{heat}} \text{ cm}^{-1}$: 2950, 2860, 1120, 970. $NMR \delta (\text{ppm})$: 4.0-3.7
 (m, 3H), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.50-3.00 (m, 3H); $MS m/e$: 252,
 250 (M^+), 207, 205 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$), 171 ($M^+ - \text{Br}$), 126.

ヒドロキシラクトン (47)

LDA は常法に従い、-78℃で THF (20 ml) 中のジイソプロピルア
 ミン (1.4 ml, 9.98 mmol) に n-ブチルリチウム (1.72 M ヘキサン溶液,
 5.8 ml, 9.97 mmol) を加え -78℃ で 10 分間、氷浴をはずした状態
 で 10 分間攪拌し調整した。この LDA の溶液に -78℃ でラクトン
 (46)* (3.4 g, 9.18 mmol) の THF (20 ml) 溶液を徐々に滴下し、滴
 下後同温にて 30 分攪拌しエノレートを生じさせた。このエノレ
 ートの溶液を -78℃ で MOPH^{28b)} (4.0 g, 9.2 mmol) の THF (20 ml)
 溶液中に加え、-78℃ にて 1 時間さらに室温で 1 時間攪拌し、
 反応を完結した。反応混合物を再び -78℃ に冷却し、同温で
 $\text{Na}_2\text{SO}_3 - \text{NH}_4\text{Cl}$ (1:1) 水溶液 (20 ml) を加え反応を quench した。混合
 物は室温で色の変化がなくなるまで攪拌を続けた。大部分の
 THF を留去し得られる残渣をエーテル (300 ml) 抽出し、エーテ
 ル層を文献記載の方法^{28b)}で後処理し粗生成物を得た。これを

*) 46 は市販の光学活性ラクトン (A) より常法^{18, 27b)}にしたがい合成した。



シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル:石油エーテル=1:1)にて精製すると純粋なヒドロキシラクトン(47)(2.0g, 56%, 原料回収を考慮し80%)がジアステレオ異性体の混合物

として得られ、同時に原料(46)(1.0g, 30% recovery)が回収された。47; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3400, 2950, 2850, 1770, 1115, 1020, 835, 775. $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.00(m, 1H), 4.55(bs, 1H, アセタールH), 4.50-3.90(m, 2H), 3.90-3.00(m, 5H), 2.80-1.90(m, 4H), 1.90-1.10(m, 6H), 0.85(s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$); MS m/e : 386 (M^+), 368 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 329 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 311, 302; HR-MS m/e : 386.2106 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$, 386.2115, M^+).

トリオール(48)

LiAlH_4 (200mg, 5.2 mmol) にエーテル (24ml) を加えた懸濁液に室温でヒドロキシラクトン(47)(945mg, 2.55 mmol) のエーテル (10ml) 溶液をシリンジを用いて注意深く滴下した。この時反応液が穏やかに還流するような速度で滴下を行なった。その後2時間加熱還流し反応を完結した。室温に冷却後、反応液に注意深く H_2O (0.2ml), 15% NaOH (0.2ml), さらに H_2O (0.6ml) を加えてクエンチした。懸濁液をガラスフィルターでろ過し、残渣を AcOEt で十分に洗った。このろ液を MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧下留去すると粗生成物が得られた。これをシリカゲルショートカラム(エーテル~エーテル: AcOEt = 1:1)にて精製すると純粋なトリオール(48)(760mg, 79.5%)が無色油状物として得られた。48; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3425, 2925, 2850, 1255, 1075, 1020, 835, 775; $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 4.60(m, 1H, アセタールH),

4.50-2.65 (m, 12H), 2.45-1.25 (m, 10H), 0.85 (s, 9H, t -C₄H₉); MS m/e : 391 ($M^+ + 1$), 359 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 333 ($M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); HR-MS m/e : 359.2220 (calcd for C₁₈H₃₅O₅Si, 359.2244, $M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$).

アセトナイド(49)

トリオール(48) (500 mg, 1.28 mmol) と 2,2-ジメトキシプロパン (0.3 ml, 2.4 ml) の乾燥ベンゼン (10 ml) 溶液に、室温で触媒量の無水トシル酸を加え反応を TLC (エーテル) で観察した。大部分の 48 が消費されたことが確認された時点で直ちに反応液に飽和重曹水とエーテルを加え反応を停止した。エーテル抽出層 (100 ml) をよく食塩水 (10 ml $\times$ 3) で洗い、MgSO₄ にて乾燥した。エーテルを留去すると粗生成物が得られ、それを注意深くシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル: 石油エーテル = 1:1) にて分離精製し、純粋なアセトナイド(49) (330 mg, 60%) を無色油状物として得た。49; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm⁻¹: 3510, 2925, 2850, 1255, 1095, 1075, 1035, 1020, 835, 770; ¹H-NMR δ (ppm): 4.70 (m, 1H, アセタール H), 4.50-3.20 (m, 10H), 2.90-2.60 (m, 1H), 2.10-1.20 (m, 15H), 0.85 (s, 9H, t -C₄H₉); HR-MS m/e : 430.2756 (calcd for C₂₂H₄₂O₆Si, 430.2739, M^+)

49 (100 mg, 0.23 mmol) と無水酢酸ナトリウム (10 mg, 0.12 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に室温で PCC^{*)} (Aldrich 製, 100 mg, 0.46

*) Pyridinium Chlorocromate

mmol) を加え同温にて約30分攪拌した。反応液を常法にしたが、て後処理し、生成物を preparative-TLC (エーテル：石油エーテル = 1:1) にて精製すると 5員環ケトン (49b) (70 mg, 70.3%) が無色油状物として得られた。49b; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2950, 2850, 1740, 1475, 1380, 1370, 1255, 1065, 1035, 835, 755. $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 4.55 (m, 1H, アセタール H), 4.40-3.20 (m, 8H), 2.90-0.95 (m, 16H), 0.85 (s, 9H, *t*-C₄H₉); MS m/e : 413 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 371 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 353, 343, 327, 313.

ベンゾアート (50)

アセトナイド (49) (608 mg, 1.42 mmol), トリフェニルホスフィン (720 mg, 2.74 mmol) および安息香酸 (240 mg, 1.96 mmol) の THF (12 ml) 溶液に室温で DEAD (0.48 ml, 2.87 mmol) を徐々に加えた。若干発熱した反応液を室温で約30分攪拌し、その後 THF を減圧留去した。橙赤色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル：石油エーテル = 1:1) で分離精製し、純粋なベンゾアート (50) (720 mg, 95.8%) を淡黄色油状物として得た。50; $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2945, 2850, 1720, 1600, 1275, 1110, 835, 710; NMR δ (ppm): 8.30-7.90 (m, 2H, PhCOO), 7.65-7.20 (m, 3H, PhCOO), 5.30 (m, 1H), 4.70 (m, 1H, アセタール H), 4.65-3.10 (m, 9H), 2.30-1.10 (m, 15H), 0.90 (s, 9H, *t*-C₄H₉); MS m/e : 519 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 477, 433, 419, 393, 375; HR-MS m/e : 519.2776 (calcd. for C₂₈H₄₃O₇Si, 519.2766, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$).

アルコール (51)

ベンゾエート (50) (720 mg, 1.34 mmol) の THF (24 ml) 溶液に氷冷下 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (18) (600 mg, 2.3 mmol) の THF (2 ml) 溶液を徐々に加え、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 ml) とエーテル (60 ml) によって反応液を希釈した後、エーテル層を食塩水 (5 ml $\times$ 2) で洗い MgSO_4 で乾燥した。エーテルを留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル: n -ヘキサン = 3:1) で精製すると純粋なアルコール (51) (480 mg, 84.8%) が無色油状物として得られる。51; $\text{HR } \nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3450, 2950, 2870, 1720, 1600, 1275, 1060, 1020, 710; $^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 8.25–7.95 (m, 2H, pHCOO), 7.70–7.35 (m, 3H, pHCOO), 5.25 (m, 1H), 4.75 (m, 1H, アセタール H), 4.50–3.00 (m, 10H), 2.40–0.90 (m, 15H). $\text{MS } m/e$: 405 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 321, 319 ($\text{M}^+ - \text{OTHP}$); $\text{HR-MS } m/e$: 405.1934 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7$, 405.1905, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$).

エノン (52)

Collins 試薬 (1.0 g, 3.87 mmol) と乾燥した celite-545 (500 mg) を CH_2Cl_2 (24 ml) に懸濁させ、その暗赤色溶液に氷冷下アルコール (51) (135 mg, 0.3 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (2 ml) を一気に加えた。反応混合物を同温にて 15 分撹拌した後、硫酸水素ナトリウム水和物 ($\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 2.0 g) を結晶のまま加え、次いで撹拌下に CH_2Cl_2 (30 ml) で希釈した。この混合物をガラスフィルター中の MgSO_4 の層を通してろかし、さらに残渣を CH_2Cl_2 で十分洗い流し、ろ液を (20℃ 以下で) 濃縮するとアルデヒド (52) が暗赤色油状物として得られた。一方、室温でジメチル 2-オキソヘナチルホス

ホネート (0.2 ml, 214 mg) と * 素ナトリウム (0.88 mmol) を DME (5 ml) 中で反応をさせ対応する Wittig 試薬を調整しておき、これにアルデヒド (52) の DME (2 ml) 溶液を一気に加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応液に酢酸 (0.05 ml) を加え常法にしたがいエーテル (100 ml) 抽出した。エーテル留去後、得られる残渣を preparative-TLC (エーテル: 石油エーテル = 1 : 1) にて分離精製し純粋なエノン (53) (136 mg, 82.3%) を無色油状物として得た。
53; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2925, 2870, 1725, 1695, 1670, 1625, 1600, 1450, 1370, 1270, 710; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 8.25-7.85 (m, 2H, phCOO), 7.60-7.20 (m, 3H, phCOO), 6.85 (dd, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{CH} = \text{C-CO}$), 6.20 (d, 1H, $J = 16 \text{ Hz}$, $\text{C} = \text{CH-CO}$), 5.25 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H, アセタール H), 4.50-3.10 (m, 6H), 2.90-1.00 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); MS m/e : 499 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) 433, 430, 415, 372, 347; HR-MS m/e : 499.2682 (calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{O}_7$, 499.2663, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$).

テトラオール (54)

エノン (23) (267 mg, 0.52 mmol) の乾燥メタノール (10 ml) 溶液に -25°C で NaBH_4 (40 mg, 1.0 mmol) を結晶のまま一気に加え、同温にて 30 分攪拌を続けた。この反応液に飽和シュウ酸水溶液 (5.5 ml) を加え、そのまま室温で 40 時間攪拌を続けた。AcOEt (50 ml) を加え、水層を分離後水層に食塩を加えさらに AcOEt (20 ml $\times$ 2) を抽出をくり返した。AcOEt 層を合し、食塩水 (5 ml $\times$ 2) で洗浄後 MgSO_4 で乾燥した。AcOEt を留去し得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt) にて精製し純粋なテトラオール (54) (195 mg, 95.6%) を得た。54 は室温または低温

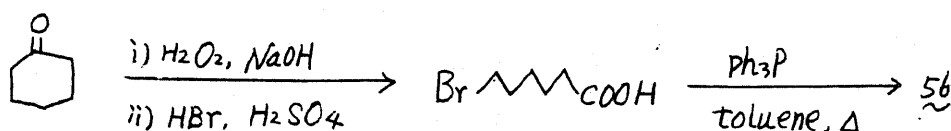
下で静置すると結晶化した。54; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3400, 2925, 2850, 1700, 1280, 1115. $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 8.10-7.80 (m, 2H, phCOO), 7.55-7.15 (m, 3H, phCOO), 5.60 (m, 2H, オレフィン), 5.30 (m, 1H), 4.75-3.30 (m, 9H), 2.85-2.35 (m, 2H), 2.35-1.20 (m, 4H) 1.80-1.00 (m, 8H), 0.85 (m, 3H, CH_3); MS m/e : 374 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 356 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 343, 319, 308, 303, 285; HR-MS m/e : 374.2091 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5$, 374.2085, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

メチルエステル (57, 58)

テトラオール (54) (176 mg, 0.45 mmol) の THF- H_2O (3:1, 8 ml) 溶液に室温で NaIO_4 (485 mg, 2.27 mmol) を結晶のまま一度に加え同温にて 30 分撹拌を続けると TLC (エーテル: メタノール = 95:5) で原料が完全に消失した。この反応液を AcOEt (50 ml) で希釈し AcOEt 抽出層を食塩水 (5 ml $\times$ 3) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。 AcOEt を留去すると粗のアルデヒド (55) (160 mg) が粘稠な油状物として得られ、これを精製せずに次の Wittig 反応に付した。

NaH (10 mmol) に DMSO (5 ml) を加え、 $75 \pm 2^\circ\text{C}$ で約 1 時間加熱し dimethyl sodium の 2M 溶液を調整した。この暗緑色溶液 (1.57 ml, 3.14 mmol) を室温で 5-カルボキシグチルトリフェニルブロミド (56)* (720 mg, 1.57 mmol) の DMSO (3 ml) 溶液に加え暗赤色のイリド溶液を生成させた。このイリド溶液に 20°C で先のアルデヒド (55) (160 mg) の DMSO (1.5 ml) 溶液を加え 15 分間撹拌した。TLC

*²⁷⁾ シクロヘキサノンより常法にしたがい次のように合成した。



(エーテル:メタノール=95:5)で原料が消失したのを確認後、反応液をエーテル(30ml)と酢酸(0.2ml)で希釈しさらに食塩水(5ml)を加えた。この水層を分取後、さらにAcOEt(30ml×2)で抽出をくり返した。次に有機層を合わせて食塩水(5ml×2)にて洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルショートカラム(エーテル)で簡単に分離し粗のカルボン酸を得、これを直ちにエーテルに溶かし氷冷下ジブチルメタンのエーテル溶液を加え、メチルエステルの混合物(57, 58, 74mg)へと導いた。57+58; 黄色油状物, IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3375, 2925, 2850, 1735, 1720, 1445, 1275, 710.

アルコール(59)

メチルエステルの混合物(57, 58, 74mg)をDMF(1ml)に溶かしこれにイミダゾール(69mg, 1.01mmol), テーブチルジメチルシリルクロリド(101mg, 0.67mmol)をこの順序でそれぞれ結晶のまま一度に加え室温で一晩撹拌した。反応液をエーテル(50ml)と食塩水(5ml)で希釈し、エーテル抽出層を食塩水(5ml×2)で洗浄しMgSO₄で乾燥した。エーテルを留去すると粗生成物が得られ、これをシリカゲルショートカラム(エーテル:石油エーテル=1:4)で簡単に精製し、シリルエーテルの混合物(105mg)を黄色油状物として得た。IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2925, 2950, 2850, 1735, 1720, 1460, 1270, 1250, 835, 770.

シリルエーテルの混合物(105mg)を乾燥メタノール(1ml)に溶かしこれに室温で無水炭酸カリウム(70mg, 0.51mmol)を結晶のまま一度に加え、同温で20時間撹拌を続けた。反応液を無水

エーテル(5ml)で希釈し、これに注意深く 1N-HCl を加え、中和した。これにさらにエーテル(50ml)を加えエーテル抽出層を食塩水(5ml)で洗浄し $MgSO_4$ で乾燥した。エーテルを留去し得られる残渣を氷冷下エーテル中で CH_2N_2 と反応させ、一部加水分解を受けたものをメチルエステルに戻し生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル:石油エーテル=1:4~1:1)で分離精製した。極性の低い部分から副生成物が流出された後、極性の高い部分より目的とする純粋なアルコール(59)(53mg, 20% from 54)が無色油状物として得られた。59; IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 2950, 2925, 2850, 1740, 1690, 1460, 1260, 835, 770. 1H -NMR δ (ppm): 5.45(m, 4H, オレフィン), 4.30-3.70(m, 4H), 3.70(s, 3H, OCH_3), 2.90-1.75(m, 8H), 1.75-1.10(m, 12H), 0.90(s, 21H); MS m/e : 539 (M^+ - C_4H_9), 521, 447, 407; HR-MS m/e : 539.3590 (calcd for $C_{29}H_{55}O_5Si_2$, 539.3573, M^+ - C_4H_9).

チオアセテート(60)

アルコール(59)(19.8mg, 0.033mmol)と Ph_3P (20mg, 0.076mmol)の THF(1ml)溶液に室温で DEAD(13.3 μ l, 0.085mmol)を滴下し、生成した淡黄色溶液にチオ酢酸(4.7 μ l, 0.06mmol)をシリンジで滴下した。反応液を室温で30分攪拌した後、溶媒を減圧下留去し得られる残渣を preparative TLC (エーテル:石油エーテル=1:4)で精製すると純粋なチオアセテート(60)(10mg, 46.3%)が無色油状物として得られた。60; IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 2950, 2925, 1740, 1690, 1460, 1260, 835, 770. 1H -NMR δ (ppm): 5.45(m, オレフィン, 4H), 4.30-3.70(m, 4H), 3.70(s,

s, 3H, OCH₃), 3.10-2.40(m, 3H), 2.30(s, 3H, CH₃CO₂) 2.20-1.20(m, 16H), 0.90(s, 21H); MS m/z : 597 (M^+ -C₄H₉), 521, 447; HR-MS m/z : 597.3453 (calcd for C₃₁H₅₇O₅SSi₂, 597.3449, M^+ -C₄H₉).

ジスルフィド(31)

酸素気流下チオアセテート(60)(23 mg, 0.035 mmol)をメタノール(0.4 ml)に溶かし、これにメタノール中で調整した1M-NaOMe溶液(0.1 ml, 0.1 mmol)を室温で加えた。反応液を同温で約40時間攪拌すると、TLC(エーテル:石油エーテル=1:2)で原料は完全に消失した。反応液をまずエーテル(5 ml)で希釈し、次に10% HClでpH=3~4とする。そこで大部分の溶媒を減圧留去し、得られる残渣にエーテル(50 ml)を加え抽出した。エーテル層を食塩水(5 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧留去すると粗生成物が得られた。これを氷冷下エーテル中でCH₂N₂と反応させ、一部加水分解されたものをメチルエステルに戻した。生成物をシリカゲルショートカラム(エーテル:石油エーテル=1:1)で生成し純粋なジスルフィド(31)(19 mg, 88.5%)を淡黄色油状物として得た。61; IR ν_{max}^{neat} cm⁻¹: 2925, 2850, 1740, 1460, 1255, 835, 755. ¹H-NMR δ (ppm): 5.43(m, 8H, オレフィン), 4.25-3.70(m, 6H), 3.65(s, 6H), 3.35(m, 2H), 2.85-1.10(m, 38H), 0.85(s, 42H); MS m/z : 611 ($M^+/2$) 555 ($M^+/2$ -C₄H₉+1), 479, 447, 423.

9(0)-4ア- Δ^6 -PGI₂ メチルエステル(61 及び 65)

ジスルフィド(31)(19mg, 0.015 mmol)のCCl₄(4ml)溶液に氷冷下(0℃)1当量の臭素溶液(0.038 M CCl₄ 溶液, 0.4ml, 0.015 mmol)をシリンジで加え、くり加え同温にて10分撹拌した。TLC(エーテル:石油エーテル=1:2)で原料(31)の消失を確認後、溶媒を減圧下に留去すると淡橙色油状物(34)が得られた。これを精製することなく直ちにトルエン(1ml)に溶かし、DBU(0.1ml)を加え、60~70℃にて2時間加熱した。反応混合物をエーテル(50ml)と食塩水(5ml)にて希釈しエーテル抽出層を食塩水(5ml×3)でよく洗浄し、MgSO₄-K₂CO₃にて乾燥した。エーテルを留去すると粗のエンドービニルスルフィド(35)が淡黄色油状物として得られた。35は精製することなく次の脱シリル化反応に付した。

粗のエンドービニルスルフィド(35)をTHF(0.5ml)に溶かし、これに室温で1M-*n*-Bu₄N⁺F⁻溶液(0.4ml, 0.4 mmol)を加え同温で5時間撹拌した。反応液をエーテル(30ml)と飽和NH₄Cl水溶液(3ml)で希釈し、エーテル抽出層を食塩水(3ml×2)で洗浄後MgSO₄-K₂CO₃にて乾燥した。エーテルを留去すると黄色油状物が得られ、これをシリカゲルショートカラム(エーテル:メタノール=95:5)にて分離精製すると9(0)-Thia- Δ^6 -PGI₂ methyl ester(61, 3mg 26% from 31)が淡黄色油状物として得られた。この61はTLC analysis(エーテル)より、15 α -アルコールと15 β -アルコールのほぼ1:1の混合物であることが判った。これをさらにpreparative-TLC(0.1%トリエチルアミンを含むエーテル)で分離し、極性の高い部分(R_f=0.2, エーテル)より15 α -体(65)を得た。65; IR ν_{max}^{neat} cm⁻¹: 3350, 2925, 2850, 1735,

1435, 1200, 1085, 965; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.75-5.55 (m, 2H, オレフィン), 5.20 (m, 1H, ビニルスルフィドプロトン), 4.25-3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.45-3.10 (m, 1H), 2.80-1.15 (m, 21H), 0.90 (m, 3H, CH_3); MS m/e : 382 (M^+), 364 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 346 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 333, 320, 275, 264, 250, 212; HR-MS m/e : 382.2178 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}$, 382.2179, M^+).

9(0)-4 α - Δ^6 -PGI $_2$ (18)

メチルエステル (65) (2mg, 0.005 mmol) を THF-H $_2$ O (3:1, 0.5 ml) に溶かし、室温で徐々に 1M-LiOH 水溶液 (0.1 ml) を加え室温で原料が消失するまで撹拌した。反応液を氷冷し CH_2Cl_2 にて希釈し、この溶液に撹拌下 pH 4.01 のフタル酸緩衝液*を注意深く加え、pH $\approx$ 3~4 とした。水層を NaCl で飽和させてから、 CH_2Cl_2 (~50 ml) にて抽出し、 CH_2Cl_2 層を食塩水 (3ml $\times$ 2) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4 - \text{K}_2\text{CO}_3$ で乾燥した。 CH_2Cl_2 を留去し得られる粗生成物をフロリジルショートカラム (キャピラリー中, エーテル:メタノール = 95:5) で精製し、純粋な 9(0)-4 α - Δ^6 -PGI $_2$ (18) (1mg) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3350, 1710. $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.75-5.50 (m, 2H, オレフィン), 5.20 (m, 1H, ビニルスルフィドプロトン). 18 の構造は次章で別途合成した標品との比較により確認した。

* P80 参照

第2章の実験

エキソ-ビニルスルフィド(62a または 62b)

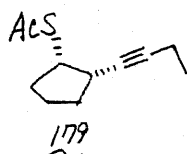
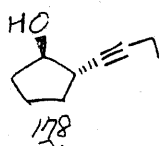
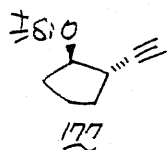
モデル化合物として用いたエキソ-ビニルスルフィド(62a および 62b)は文献の方法^{7,26)}にしたがって合成した。

62a: IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2925, 2850, 1620, 1440; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.25 (q, 1H, $J=6\text{ Hz}$, エキソ-ビニルスルフィドプロトン), 3.90 (m, 1H), 3.00-0.85 (m, 12H); MS m/e : 154 (M^+), 153, 121, 93, 67. 62b: IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2935, 2850, 1730, 1635, 1430, 1160; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.25 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$, エキソ-ビニルスルフィドプロトン), 3.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.95-0.80 (m, 15H); MS m/e : 240 (M^+), 209 ($M^+ - \text{OCH}_3$), 153. HR-MS m/e : 240.1175 (calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$, 240.1178, M^+).

インド-ビニルスルフィド(63a)

文献既知^{26b)}のアセチレン(177)を常法^{27a)}にしたがい $\text{BuLi}/\text{CH}_3\text{I}$ /THF の条件下にアルキル化し、次いで THF 中過剰の $n\text{-Bu}_4\text{NF}^+$ にて処理しアルコール(178)へと導いた。178; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3350, 2950, 2860, 1445, 1320, 1075, 990; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 4.30-3.80 (m, 1H), 2.80-1.35 (m, 11H), 1.10 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$, Me).

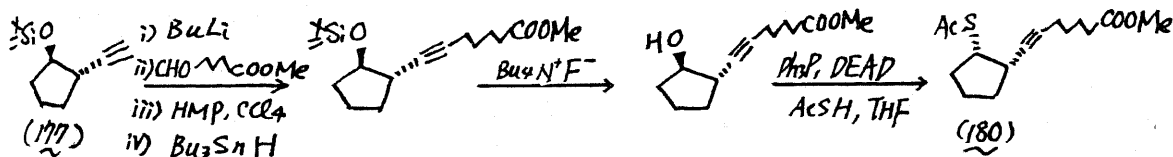
178 を前述の方法、すなわち Ph_3P , DEAD, AcSH との反応に付し、チオアセテート(179)を得た。179; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2960, 2865, 1690, 1445, 1350, 1130, 1105, 950; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 3.95-3.50 (m, 1H), 2.25 (s, 3H, CoCH_3), 1.10 (t, 1H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3); MS m/e : 196 (M^+).



上記の方法にしたがって合成したチオアセテート (179) (65 mg, 0.33 mmol) を乾燥メタノール (1 ml) に溶かし、これに室温で K_2CO_3 (245 mg, 1.8 mmol) を結晶のまま一度に加え同温にて 5 時間撹拌を続けた。反応液より溶媒を減圧下留去し、残渣をエーテル (60 ml) と食塩水 (5 ml) にて希釈した。エーテル抽出層を食塩水 (5 ml $\times$ 2) で洗浄し $MgSO_4 \cdot K_2CO_3$ にて乾燥後、エーテルを留去すると粗生成物が得られた。これをシリカゲルショートカラム (0.1% トリエチルアミンを含む石油エーテル) で精製すると純粋なエンド-ビニルスルフィド (63a) (25 mg, 50%) が無色油状物として得られた。63a: IR $V_{max}^{neat} cm^{-1}$: 2950, 2850, 1620, 1440, 800; 1H -NMR δ (ppm): 5.02 (m, 1H, エンド-ビニルスルフィドプロトン), 4.10 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.40-1.40 (m, 8H), 1.10 (t, 3H, CH_3); MS m/e : 154 (M^+), 125, 113, 97, 85, 71, 57; HR-MS m/e : 154.0798 (calcd for $C_9H_{14}S$, 154.0812, M^+).

エンド-ビニルスルフィド (63b)

177^{26b} から下式のようにして合成したチオアセテート (180) を 63b と同様にして室温にて $K_2CO_3/MeOH$ で処理し エンド-ビニルスルフィド (63b) へと導いた。63b: IR $V_{max}^{neat} cm^{-1}$: 2950, 2850, 1735, 1625, 1435, 1165; 1H -NMR δ (ppm): 5.02 (m, 1H, エンド-ビニルスルフィドプロトン), 4.15 (m, 1H), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.60 (m, 1H), 2.50-0.90 (m, 14H); MS m/e : 240 (M^+), 209, 153, 140; HR-MS m/e : 240.1179 (calcd for $C_{13}H_{20}O_2S$, 240.1178, M^+).



62a または 63a の酸触媒異性化反応

A法) ビニルスルフィド (62a または 63a) (23 mg, 0.15 mmol) を AcOH-H₂O-THF (3:1:1) 溶液 (1 ml) に溶かし、45℃ に加温し 1 時間攪拌を続けた。反応液を室温に戻した後大部分の溶媒を減圧下留去し得られる残渣をエーテル (50 ml) で希釈した。エーテル抽出層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 ml × 2) と食塩水 (5 ml) で洗浄し、MgSO₄-K₂CO₃ にて乾燥した。エーテルを留去し得られる粗生成物を牛早くシリカゲルショートカラム (1% トリエチルアミンを含む石油エーテル) で精製すると、ビニルスルフィドの混合物 (63a, 66a) (22 mg, 95.6%) が得られた。この混合物の組成は ¹H-NMR のビニルスルフィドプロトン (δ 5.30 m と 5.02 m) の積分値より 63a:66a = 2:1 と決定した。

B法) ビニルスルフィド (62a または 63a) (23 mg, 0.15 mmol) の CH₂Cl₂ (0.5 ml) 溶液に室温で PPTS* の CH₂Cl₂ 溶液 (0.3 M, 0.5 ml, 0.15 mmol) を滴下し同温にて 10 時間攪拌した。反応液をエーテル (50 ml) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 ml) で希釈し、A法と同様の操作によりほぼ純粋なビニルスルフィドの混合物 (63a, 66a) (22 mg, 95.6%) を得た。この混合物の組成は ¹H-NMR のビニルスルフィドプロトンの積分値より、63a:66a = 2:1 と決定できた。

* Pyridinium p-toluenesulfonate

62b または 63b の 酸触媒異性化反応

A法) ビニルスルフィド (62b または 63b) (35 mg, 0.15 mmol) を AcOH-H₂O-THF (3:1:1) 溶液 (1 ml) に溶かし、45℃ に加温し 1 時間攪拌を続けた。反応液を室温に戻した後、大部分の溶媒を減圧留去し得られる残渣を 62a の場合と同様に後処理し、ほぼ純粋なビニルスルフィドの混合物 (63b, 66b) (33 mg, 94.2%) を得た。この混合物の組成は ¹H-NMR のビニルスルフィドプロトン (δ 5.25 m と 5.02 m) の積分値より、63b : 66b = 2 : 1 と決定した。

B法) ビニルスルフィド (62b または 63b) (32 mg, 0.13 mmol) の CH₂Cl₂ (0.5 ml) 溶液に室温で PPTS (33 mg, 0.13 mmol) を結晶のまま一度に加え、同温にて 8 時間攪拌した。反応液をエーテル (50 ml) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 ml) で希釈し、前述と同様の後処理を行ないほぼ純粋なビニルスルフィドの混合物 (63b, 66b) (31 mg, 97%) を得た。この混合物の組成は ¹H-NMR のビニルスルフィドプロトンの積分値より、63a : 66b = 2 : 1 と決定できた。

9(0)-4 α - Δ^6 -PGI₁ メチルエステル (65)

文献の方法⁸⁾(図-24)により合成したエキソ-ビニルスルフィド 73 (25 mg, 0.045 mmol) を AcOH-H₂O-THF (3:1:1) 溶液 (1.5 ml) に溶かし、60℃ に加熱し 1 時間攪拌を続けた。反応液を室温に戻した後、大部分の溶媒を減圧留去し得られる残渣を A 法にしたがい後処理し、粗のビニルスルフィドの混合物 (65, 74) (16 mg, 92.5%) を得た。これを preparative TLC (SiO₂, 20×20×1, AcOEt : n-hexane = 1:2, 10 回展開) にて分離精製し、各フラ

クションを1%のトリエチルアミンを含むエーテルで抽出し、それぞれを単離した。極性の低いフラクションからはエンドービニルスルフィド(65)(3.3 mg, 19%)が得られ極性の高い部分からはエキソ-ビニルスルフィドの混合物(74)(5 mg, 29%)が得られた。65; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3350, 2925, 2850, 1735, 1435, 1200, 1085, 965; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.75-5.55 (m, 2H, オレフィン), 5.20 (m, 1H, エンド-ビニルスルフィドプロトン), 4.25-3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.45-3.10 (m, 1H), 2.80-1.15 (m, 21H), 0.90 (m, 3H, CH_3); MS m/e : 382 (M^+), 364 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 346 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 333, 320, 275, 264, 250, 212; HR-MS m/e : 382.2178 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}$, 382.2179, M^+).

74; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3350, 2925, 2850, 1735, 1430, 1200, 1080, 965; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.75-5.50 (m, 2H, オレフィン), 5.40 (t, $J=7\text{Hz}$, エキソ-ビニルスルフィドプロトン), 5.31 (t, $J=7\text{Hz}$, エキソ-ビニルスルフィドプロトン), 4.25-3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.45-3.10 (m, 1H), 2.80-1.15 (m, 21H), 0.90 (m, 3H, CH_3).

この74を再度上記の異性化の条件にかけると一部が65に変換され、リサイクル可能であった。

9(0)-4ア-Δ⁶-PGI₁ (18)

メチルエステル (65) (6 mg, 0.015 mmol) を THF-H₂O (3:1, 1 ml) に溶かし、室温でこれに 1M-LiOH 水溶液 (0.25 ml, 0.25 mmol) を加え、室温にて 6 時間撹拌を続けた。TLC (エーテル) で原料が完全に消失したのを確認した後、反応混合物を氷冷し CH₂Cl₂ (20 ml) にて希釈した。この溶液に撹拌下 pH 6.86 緩衝液* (2 ml); 続いて pH 4.01 緩衝液* (4 ml) を注意深く加え、pH をほぼ 4 とした。水層を食塩で飽和させ、有機層を分取した。残った水層をさらに CH₂Cl₂ (15 ml × 2) で抽出し、CH₂Cl₂ 抽出層を一つに合し、食塩水 (10 ml × 2) で丁寧に洗浄し MgSO₄-K₂CO₃ にて乾燥した。溶媒を留去し得られる粗のカルボン酸 (18) をさらにフロリジルカラム (エーテル: メタノール = 95:5) で精製し、純粋な 9(0)-4ア-Δ⁶-PGI₁ (18) (4.5 mg, 78%) を得た。18; R_f: 0.098 (ether, 2回展開); IR ν_{max}^{neat} ; 3350, 2960, 2920, 2850, 1710, 1260, 1080, 800. ¹H-NMR δ (ppm): 5.75-5.50 (m, 2H, オレフィン), 5.20 (m, 1H), 4.25-3.80 (m, 6H), 3.40-3.05 (m, 1H), 2.80-1.15 (m, 19H), 0.90 (m, 3H). MS (FD) m/e : 368 (M⁺), 241.

* P 80 参照.

第3章の実験

α -ヒドロキシスタナン(82)の一般的合成法⁴⁰⁾

LDA (3.56 mmol) 溶液は常法にしたがい -78°C で THF (5 ml) 中のジイソプロピルアミン (0.5 ml, 3.56 mmol) に n -ブチルリチウム (1.43 M ヘキサン溶液, 2.5 ml, 3.57 mmol) を加え、 -78°C で 10 分間水浴をはずした状態で 10 分間攪拌し調整した。この LDA 溶液 (3.56 mmol) に -78°C で Bu_3SnH (0.95 ml, 3.55 mmol) をシリンジで滴下し、滴下後 0°C で 30 分間攪拌を続けた。生成した透明な緑黄色溶液 (LiSnBu_3) を -78°C に冷却し、これにアルデヒド (81) (3.5 mmol) をシリンジで一度に加えた。TLC (エーテル/石油エーテル) チェック後 -78°C で反応液に飽和 NH_4Cl 水溶液 (2.5 ml) を加え反応を quench した。冷却をやめ反応液をエーテル ($\sim 100\text{ml}$) と H_2O (10 ml) で希釈し、エーテル抽出層を水洗 (10 ml) し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去し得られる粗の α -ヒドロキシスタナン(82)は精製することなく次のハロゲン化に用いた。また、この粗生成物はシリカゲルショートカラム (石油エーテル/エーテル) を用いて精製し純粋な⁴⁰⁾ 82 を得ることもできた。

1-クロロ-3-フェニル-1-トリ- n -ブチルスタニルプロパン(83a)

A法) 3-フェニルプロパナール(81a) (3.5 mmol) より上述の方法で合成した粗の α -ヒドロキシスタナン (3.5 mmol) をピリジン (7 ml) に溶かし、これに氷冷下 TsCl (1.8 g, 9.4 mmol) を結晶のまま一度に加えた。反応液を室温で約 2 時間攪拌すると TLC (エーテル: 石油エーテル = 1:1) で原料は完全に消失した。そこで反応液を石油エーテル ($\sim 50\text{ml}$) と食塩水 (5 ml) で希釈し、有機層をさらに食塩水 (5 ml $\times$ 3) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒留去後、

得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル)にて精製すると純粋なクロロスタナン(83a)(806 mg, 52%)が無色油状物として得られた。83aの物理恒数は表-6に示した。

B法)粗の α -ヒドロキシスタナン(3.5 mmol)と Ph_3P (2.3 g, 8.77 mmol)の CH_2Cl_2 (10 ml)溶液に室温でDEAD(1.4 ml, 8.9 ml)をシリンジでゆくり加え、同温にて24時間撪拌を続けた。反応液より溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル)で精製するとクロロスタナン(83a)(930 mg, 60%)が得られた。

1-ブロモ-3-フェニル-1-トリ-*n*-ブチルスタニルプロパン(84a)

3-フェニルプロパナール(81a)(3.5 mmol)より合成した粗の α -ヒドロキシスタナン(3.5 mmol)と無水 Na_2SO_3 (1.76 g, 10.5 mmol), Ph_3P (1.19 g, 5.54 mmol)の CH_2Cl_2 (10 ml)溶液に、 -25°C で CBr_4 (1.50 g, 4.53 mmol)を結晶のまま一度に加えた。反応液はTLC(エーテル/石油エーテル)で原料が消失するまで同温(または室温付近までの温度)で撪拌を続けた。反応液に低温で飽和チオ硫酸ナトリウム($\sim 5\text{ ml}$)を加えquenchし、さらにエーテル(または石油エーテル, $\sim 100\text{ ml}$)で希釈した。エーテル抽出層をさらに飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液($5\text{ ml} \times 3$)で入念に洗浄後、食塩水($5\text{ ml} \times 2$)でも洗った。エーテル層を MgSO_4 で乾燥しエーテルを留去すると粗生成物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル)で精製すると純粋なブロモスタナン(84a)(1.35 g, 80%)が無色油状物として得られた。84aの物理恒数は表-8に示した。

1-ヨード-3-フェニル-1-トリ-*n*-ブチルスタニルプロパン(85a)

3-フェニルプロパナール(81a)(3.5 mmol)より合成した粗の α -ヒドロキシスタナン(3.5 mmol)と Ph_3P (2.3 g, 8.77 mmol)のベンゼン(またはTHF)(10 ml)溶液に室温でDEAD(1.4 ml, 8.9 mmol)と CH_3I (1.5 ml, 24.2 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で約2時間反応させた後、さらに同量の Ph_3P , DEAD, CH_3I を加えて一夜攪拌を続けた。過剰の CH_3I を留去後、反応混合物をエーテル(~ 50 ml)で希釈しエーテル層をデカントした。残渣をさらにエーテル(~ 30 ml)を加えてこのデカントをくり返した。エーテル抽出層を合し減圧下濃縮すると粗生成物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル)で精製すると純粋なヨージド(85a)(899 mg, 48%)が無色油状物として得られた。85aの物理恒数は表-8に示した。

1-ブロモ-4-フェニル-1-トリ-*n*-ブチルスタニルブタン(84b)

84aと同様の方法を用い、4-フェニルブタナール(81b)より80%の収率で α -ブロモスタナン(84b)を合成した。84bの物理恒数は表-8に示した。

1-ブロモ-5-ベンジルオキシ-1-トリ-*n*-ブチルスタニルペンタン(84d)

84aと同様の方法を用い、5-ベンジルオキシプロパナール(81d)より、80%の収率で α -ブロモスタナン(84d)を合成した。84dの物理恒数は表-8に示した。

1-ブromo-2-メチル-4-フェニル-1-トリ-n-ブチルスタニルブタン(84e)

84a と同様の 方法を用い、2-メチル-4-フェニルブタナール(81e) より 75% の収率で 84e を合成した。84e の物理恒数は表-8 に示した。

1-ブromo-2-エチル-1-トリ-n-ブチルスタニルブタン(84f)

84a と同様の 方法を用い、2-エチルブタナール(81f) より、75% の収率で 84f を合成した。84f の物理恒数は表-8 に示した。

Z-1-ブromo-8-フェニル-1-トリ-n-ブチルスタニルオクト-5-エン(84g)

84a と同様の 方法を用い、Z-8-フェニル-5-オクテナール(81g) より 70% の収率で 84g を合成した。84g の物理恒数は表-8 に示した。

Z-1-ブromo-5,6-エポキシ-8-フェニル-1-トリ-n-ブチルスタニルオクト-5-エン(84h)

84a と同様の 方法を用い、Z-5,6-エポキシ-8-フェニル-5-オクテナール(81h) より 84h を合成した。この場合、粗生成物をトルエン中過剰の DBU と室温で反応させ、エポキシドの開環体をもとにもどしてから精製し、81h より 67% の収率で 84h を得た。84h の物理恒数は表-8 に示した。

表 - 8.

Physical Properties of α -Stannylalkyl Halides

Compd	IR ν_{neat} cm ⁻¹ max	NMR (CDCl ₃) δ	MS m/e (for ¹¹⁸ Sn and ¹²⁰ Sn)
83a	2960, 2925, 1600 1500, 1455, 1075	7.20(s, 5H), 3.65(t, J=6.5Hz, 1H), 3.0-2.60(m, 2H), 2.50-1.75(m, 2H), 1.75-1.20(m, 12H), 1.20-0.65(m, 15H)	389, 387, 385 (M ⁺ -C ₄ H ₉) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
84a	2960, 2925, 1600 1495, 1450, 1070	7.35(s, 5H), 3.75(t, J=7Hz, 1H), 3.0-2.65(m, 2H), 2.65-1.95(m, 2H), 1.85-1.25(m, 12H), 1.25-0.70(m, 15H)	433, 431, 429 (M ⁺ -C ₄ H ₉) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
85a	2960, 2952, 1600 1500, 1460, 1075	7.30(s, 5H), 3.30(dd, J=9 and 6Hz, 1H), 3.0-2.50(m, 2H), 2.50-1.80(m, 2H), 1.80-1.20(m, 12H), 1.20-0.70(m, 15H)	479, 477 (M ⁺ -C ₄ H ₉) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
84b	2960, 2925, 1600 1495, 1450, 1070	7.30(s, 5H), 3.75(t, J=7Hz, 1H), 2.90-2.60(m, 2H), 2.30-1.90(m, 4H), 1.85-1.25(m, 12H), 1.25-0.70(m, 15H)	447, 445, 443 (M ⁺ -C ₄ H ₉) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
85c	2960, 2925, 2850 1460, 1375, 1070	3.43(t, J=6, 1H), 2.20-1.20(m, 20H), 1.18-0.80(m, 18H)	445, 443 (M ⁺ -C ₄ H ₉) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
84d	2955, 2925, 1450 1360, 1100, 1070	7.35(s, 3H), 4.50(s, 2H), 3.80-3.30(m, 3H), 2.35-0.65(m, 23H)	489, 487 (M ⁺ -C ₄ H ₉) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
84e	2950, 2920, 2850 1495, 1450, 1375	7.25(s, 5H), 4.00-3.70(1H, two diastereomeric H), 2.90-2.50(m, 2H), 2.30-0.70(m, 33H)	461, 459, 457 (M ⁺ -C ₄ H ₉) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
84f	2950, 2920, 2850 1460, 1375, 1070	3.90(bs, 1H), 2.50-0.60(m, 38H)	457, 455, 453 (M ⁺ +1) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
84g	2950, 2920, 2850 1600, 1495, 1450	7.30(s, 5H), 5.45(m, 2H), 3.90-3.40(m, 1H), 2.90-1.75(m, 6H), 1.75-0.75(m, 31H)	501, 499, 497 (M ⁺ -C ₄ H ₉) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
84h	2950, 2925, 2850 1600, 1495, 1450	7.20(s, 5H), 3.15-2.55(m, 4H), 2.40-0.70(m, 35H)	518, 516, 514 (M ⁺ -C ₄ H ₉ +1) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
84i	2950, 2925, 1460 1135, 1070, 1035	4.65(m, 1H), 4.25-3.20(m, 4H), 2.60-0.60(m, 42H)	511, 509, 507 (M ⁺ -C ₄ H ₉) 291, 289 (Bu ₃ Sn)
84j	2960, 2925, 1460 1255, 1050, 835	5.30(m, 2H), 4.10(bs, 1H), 3.60(t, J=6Hz, 1H), 2.50-1.80(m, 4H), 1.80-0.65(m, 53H)	529, 527, 525 (M ⁺ -C ₄ H ₉ -HBr) 291, 289 (Bu ₃ Sn)

1-ブromo-2-[(1SR, 2RS)-2-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシノシクロペンチル)]-1-トリ-n-ブチルスタニルブタン(84i)

84a と同様の方法を用い、84i を 84j より 65% の収率で得た。84j の物理恒数は表-8 に示した。

Z-1-ブromo-7-[(1RS, 2RS)-2-($\pm$ -ブチルジメチルシリルオキシ)シクロペンチル]-1-トリ-n-ブチルスタニル-5-ヘプタン(84')

84a と同様の方法を用い、84j より 65% の収率で 84j を合成した。84j の物理恒数は表-8 に示した。

1-ヨード-1-トリ-n-ブチルスタニルヘキサン(85c)

85a と同様の方法を用い、n-ヘキサナール(81c)より、45% の収率で α -ヨードスタナン(85c) を合成した。85c の物理恒数は、表-8 に示した。

5-フェニル-1-トリ-n-ブチルスタニル-1-ペンテン(87)

α -ブromostaナン(86)(500mg, 0.97mmol)をトルエン中(2ml)に溶かし、これにDBU(0.3ml)を加え100-120℃に加熱し約2時間攪拌を続けた。反応液を石油エーテルと水にて希釈し、石油エーテル抽出層(~100ml)を十分に水洗しMgSO₄-K₂CO₃にて乾燥した。溶媒留去後得られる粗生成物(87)は多くの場合精製せずに次の反応(アセチレン合成 etc,)に付した。またこの粗生成物(87)をフロリジルショートカラム(石油エーテル)を用い精製する

と純粋なビニルスタナン(87)(318 mg, 75%)が無色油状物として得られた。87; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3025, 2950, 2925, 2850, 1600, 1495, 1450, 1375, 1070, 985, 870, 740, 695. $^1\text{H-NMR}$ δ : 7.20 (s, 5H, Ph), 6.50 (dt, cis $\text{SnC}=\text{CH}$), 5.90 (m, trans $\text{CH}=\text{CH}$), 5.70 (m, cis $\text{SnCH}=\text{C}$) 全ビニルプロトン = 2H, trans : cis = 8 : 1 (このビニルプロトンの帰属に関しては文献 48 との比較により行なう), 2.65 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.35-1.90 (m, 2H), 1.85-1.00 (m, 14H), 1.00-0.50 (m, 15H). MS m/e : 379, 377 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$), 321, 323 ($\text{M}^+-2\text{C}_4\text{H}_9+1$), 291, 289 (Bu_3Sn).

構造確認のため 87 の別途合成を次のようにして行なった。5-フェニル-1-ペンチン(0.5 ml, 3.7 mmol), $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (1 ml) および触媒量の AIBN の混合物を 100°C に加熱し 1 時間撹拌した。残渣をそのまま減圧蒸留に付し純粋なビニルスタナン(87)(1.55 g, 83%)が無色油状物として得た。ここで得られた 87 はその $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから E : Z = 7 : 1 であることがわかった。

E-2-フェニル-1-トリ- n -ブチルスタニル-1-プロペン(91)および Z-2-フェニル-1-トリ- n -ブチルスタニル-1-プロペン(92)

2-フェニルプロパナール(88)(3.6 mmol)を LiSnBu_3 (3.7 mmol) と THF 中 -78°C で 30 分反応させ常法にしたがい後処理し、粗の α -ヒドロキシスタナンへと導いた。これをベンゼン(5 ml)に溶かし、そこに Ph_3P (1.9 g, 7.25 mmol) と CH_2Br_2 (1 ml, 13.87 mmol) を加え最後に DEAD (1.25 ml, 7.26 mmol) をゆっくりと滴下した。反応混合物は 1 時間加熱還流し、その後空冷してから溶媒を減圧留去し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル)にて精製するとほぼ純粋な α -ブロモスタナンの混合物(89, 90)(700 mg, 40%)が得られ、これをさらに preparative TLC (石油エーテル)にて分離精製し極性の低い部分から α -ブロモスタナン(89)(70 mg)をまた極性の高い部分から異性体(90)(565 mg)を単離精製した。90; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3025, 2960, 2920, 2870, 1590, 1495, 1455, 1375, 810, 760, 695; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) δ : 7.25 (s, 5H, Ph), 3.88 (d, 1H, $J=6 \text{ Hz}$, SnCHBr), 3.53-3.03 (m, 1H), 1.93-0.55 (m, 30H). MS m/e : 433, 431, 429 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$), 372, 370, 368, 315, 313, 311, 291, 289 (Bu_3Sn).

89; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3025, 2960, 2920, 2870, 1590, 1495, 1455, 1375; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 7.20 (s, 5H, Ph), 3.75 (d, 1H, $J=9 \text{ Hz}$, SnCHBr), 3.50-2.95 (m, 1H), 2.00-0.50 (m, 30H).

α -ブロモスタナン(90)(30 mg, 0.07 mmol)をトルエン(1 ml)にとかしこれに DBU (0.1 ml)を加え、60-85°Cに加熱下2時間反応させた。反応混合物を空冷後、石油エーテルで希釈し、石油エーテル抽出層(~50 ml)を $\text{pH}=6.8$ 緩衝液と水にてよく洗浄した。石油エーテル層を $\text{MgSO}_4-\text{K}_2\text{CO}_3$ にて乾燥後、溶媒を減圧下留去するとほぼ純粋な β -ビニルスタナン(92)(25 mg)が黄色油状物として得られた。92; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2950, 2910, 2840, 1585, 1490, 1460, 1440, 1370, 1260, 1070, 1020, 811, 745, 695; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 6.20 (s, 5H, Ph), 5.85 (bs, 1H, SnCH), 2.20 (m, 3H, CH_3), 1.90-0.40 (m, 27H).

同様にして、 α -ブロモスタナン(89)(30 mg, 0.07 mmol)は β -

ビニルスタナン(91)(24mg)へと導かれた。91; IR $V_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2950, 2910, 2840, 1585, 1560, 1490, 1460, 1440, 1370, 1260, 1195, 1070, 1020, 810, 745; 685; $^1\text{H-NMR } \delta(\text{ppm})$: 7.50-6.90(m, 5H, Ph), 6.20(s, 1H, SnCH), 2.15(s, 3H, CH_3), 2.00-0.60(m, 27H).

2-エチル-1-トリ-n-ブチルスタニル-1-ブテン(95)

2-エチルブタナールより合成した α -ブロモスタナン(93)を87と同様の方法でDBUと加熱下に反応させビニルスタナン(95)へ95%の粗収率で導いた。95: IR $V_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2955, 2920, 2850, 1600, 1460, 1375, 1070, 825; $^1\text{H-NMR } \delta(\text{ppm})$: 5.45(bs, 1H, SnCH), 2.45-0.65(m, 37H). MS m/e : 317, 315($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 291, 289(Bu_3Sn), 261, 259($\text{M}^+ - 2\text{C}_4\text{H}_9 + 1$).

1-トリ-n-ブチルスタニルシクロヘキシルメチレン(96)

シクロヘキシルカルボキシアルデヒドより合成した α -ブロモスタナン(94)を87と同様の方法でDBUと加熱下に反応させ、ビニルスタナン(96)へと95%の粗収率で導いた。96: IR $V_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2950, 2920, 2850, 1600, 1460, 1375, 1070, 805; $^1\text{H-NMR } \delta(\text{ppm})$: 5.20(s, 1H, SnCH), 2.40-0.55(m, 37H). MS m/e : 329, 327($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 291, 289(Bu_3Sn), 273, 271($\text{M}^+ - 2\text{C}_4\text{H}_9 + 1$).

ビニルスタナンからアセチレンへの変換(一般的方法)

5-フェニル-1-ペンチン(97a)

前述の方法で合成した粗のビニルスタナン(86)(0.1 mmol)を乾燥アセトリル(1 ml)に溶かし、これに室温で四酢酸鉛(90%, 100 mg, 0.2 mmol)を結晶のまま一度に加えた。橙黄色反応液はTLCで原料が消失するまで室温で撹拌を続けた。(必要に応じて $Pb(OAc)_4$ をさらに添加した。)すなわち混合物を直接フロリジルショートカラムにかけ、石油エーテルで流出すると純粋なアセチレン(97a)が淡黄色油状物としてα-ブロモスタナンより65%の収率で得られた。97a; IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 3310, 3025, 2940, 2850, 2105, 1600, 1500, 1450. 1H -NMR δ (ppm): 7.25(s, 5H, Ph), 3.70(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.40-1.55(m, 5H). MS m/e : 144(M^+), 129, 104, 91($PhCH_2$).

この5-フェニル-1-ペンチンは3-フェニル-1-ブromoアロパンとリチウムアセリドとの反応で得られる標品とTLC, IR, NMRが完全に一致した。

アセチレン(97b)

97aと同様の方法を用い、対応するブロモスタナンよりアセチレン(97b)を65%の収率で得た。97b; IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 3310, 3025, 2925, 2850, 2105, 1600, 1500, 1465; 1H -NMR δ (ppm): 7.20(s, 5H, Ph), 5.45(m, 2H, オレフィン), 2.85-1.85(m, 9H). MS m/e 184(M^+), 105, 91($PhCH_2$). HR-MS m/e 184.1250(calcd for $C_{14}H_{16}$, 184.1248; M^+).

アセチレン(97c)

97a と同様の方法を用い、対応するブロモスタナンよりアセチレン(97c)を55%の収率で得た。97c; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3300, 3020, 2920, 2850, 2105, 1600, 1495, 1450; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 7.20 (s, 5H, Ph), 3.20-2.50 (m, 4H), 2.50-1.35 (m, 3H). MS m/e : 200 (M^+), 182.; HR-MS m/e : 200.1201 (calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$, 200.1200, M^+).

アセチレン(97d)

97a と同様の方法を用い、対応するブロモスタナンよりアセチレン(97d)を54%の収率で得た。97d; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3310, 2945, 2860, 2100, 1350, 1130, 1075, 1030. $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 4.95-4.55 (m, 1H, アセタールH), 4.45-3.30 (m, 4H), 3.00-2.40 (m, 1H), 2.40-1.25 (m, 12H).

このアセチレン(97d)はシクロペンテンエポキシドと i) $\text{LiC}\equiv\text{CH}$, DMSO, ii) ジヒドロピラン, TsOH, CH_2Cl_2 の反応により得られる標品と TLC, IR, NMR が完全に一致した。

アセチレン(97e)

97a と同様の方法を用い、対応するブロモスタナンよりアセチレン(97e)を64%の収率で得た。97e; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3325, 2950, 2850, 2105, 1255, 1050, 835, 775. $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.40 (m, 2H, オレフィン), 4.10 (m, 1H), 2.50-1.20 (m, 14H), 0.90 (s, 9H). MS m/e : 292 (M^+), 277 ($M^+ - \text{CH}_3$), 235 ($M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 217. HR-MS m/e 292.2226 (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Osi}$, 292.2220, M^+).

アセチレン (97f)

97a と同様の方法を用い、対応するブロモスタナンよりアセチレン (97f) を 54% の収率で得た。97e; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 3300, 2925, 2850, 2105, 1440, 1340, 1250, 1020, 835, 775. $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 4.65 (m, 2H), 4.45-3.25 (m, 8H), 2.85-1.25 (m, 17H), 0.90 (s, 9H, CH_3); MS m/z : 381 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 353 ($\text{M}^+ - \text{THP}$), 337, 306; HR-MS m/z : 381.1208 (calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$, 381.2094, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$).

9 β -アルコール (100)

文献の方法²⁰にしたがって合成したラクトン (95) (1.08 g, 2.4 mmol) を H_2O -DME (1:1, 10 ml) に溶かし 0°C に冷やした溶液に、LiOH (400 mg) を結晶のまま一度に加えた。反応混合物を一夜 (0°C ~ 室温で) 攪拌後、エーテル (100 ml) で希釈し 0°C に冷してから 10% シュウ酸 (8 ml) にて注意深く pH を 3 付近に調節した。エーテル層をいったん分取し水層をさらに AcOEt (50 ml $\times$ 2) に 2 抽出し、有機層を一つにして MgSO_4 で乾燥した。溶媒留去後得られる粗のカルボン酸 ($R_f = 0.09$, ether) をエーテル (10 ml) にとかし、これに 0°C で過剰のジアゾメタンのエーテル溶液を加え 15 分攪拌を続けた。TLC (エーテル) で反応の完結を確認した後、 CH_2N_2 をアスピレーターを用い減圧下に留去した。このようにして得られた粗のエステル (98) ($R_f = 0.40$, エーテル) はベンゼン (5 ml $\times$ 3) との共沸によりよく乾燥させてから、THF (20 ml) に溶かし 0°C で 2 当量の Ph_3P , PhCOOH , DEAD との一夜 (0°C ~ 室温で) 反応させた。反応液

よりTHFを減圧下留去し得られる黄色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル:石油エーテル=1:1)で簡単に分離精製し、粗のベンゾエート(99)(1.45g, $R_f=0.42$, エーテル:石油エーテル=1:1)を得た。

この99(1.45g)を乾燥メタノール(8ml)に溶かしこれに室温で過剰の K_2CO_3 を結晶のまま一度に加え、同温にて3時間撈拌を続けた。反応液を氷冷し少量のエーテルで希釈してから10% HClにて注意深くpHを1付近に調節した。この溶液から大部分のメタノールを減圧留去後エーテル(~200ml)にて抽出を行ない、エーテル層を飽和 $NaHCO_3$ 水と食塩水にて洗浄し $MgSO_4$ で乾燥した。エーテル留去後に得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル)にて分離精製し、純粋な9 β -アルコール(100)(820mg, 73.0% from 99)を無色油状物として得た。
100; IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 3450, 2925, 2850, 1735, 1015. 1H -NMR δ (ppm): 5.15-5.75(m, 2H, オレフィン), 4.70(m, 2H, アセタールH), 3.70(s, 3H, OCH_3), 0.90(m, 3H, Me). MS m/e : 468 (M^+), 451 ($M^+ - H_2O + 1$). HR-MS m/e : 468.3090 (calcd for $C_{26}H_{44}O_7$, 468.3075, M^+).

メチルエステル(101)

9 β -アルコール(100)(820mg, 1.75mmol)をDMF(3ml)に溶かし0°Cでこれにイミダゾール(310mg)とセブチルジメチルシリルクロリド(350mg)を加え、反応液を一夜(0°C~室温で)希釈しエーテル抽出層をさらに食塩水で洗浄し $MgSO_4$ で乾燥した。エ

ーテルを留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フ-(エーテル:石油エーテル=1:4~1:1)にて精製すると純
 粋なメチルエステル(101)(840 mg, 82.3%)が無色油状物として得
 られた。101; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2925, 2850, 1735, 1015, 1110. $^1\text{H-NMR}$
 $\delta(\text{ppm})$: 5.15-5.75 (m, 2H, オレフィン), 4.68 (m, 2H, アセタールH),
 3.70 (s, 3H, OMe), 0.90 (bs, 12H, tBuSi, Me). MS m/e : 582 (M^+),
 525 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_4$). HR-MS m/e : 582.3950 (calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{Si}$,
 582.3936, M^+).

アルデヒド(102)

メチルエステル(101)(840 mg, 1.44 mmol) αトルエン(5 ml)溶液
 に -78℃ で水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)のヘキサ
 ン溶液(1.76 M, 3.5 ml, 6.16 mmol)を徐々に滴下し、同温にて30
 分撹拌を続けた。反応液に -78℃ で MeOH(0.3 ml)を加え徐々に
 室温まで昇温し、エーテルと食塩水で希釈した。エーテル抽出
 層(~150 ml)を食塩水(10 ml x 3)で洗淨し、 MgSO_4 で乾燥した。エ
 ーテルを減圧留去し得られる粗生成物をシリカゲルショートカラ
 ム(エーテル:石油エーテル=1:1)で精製すると純粋なアルデ
 ヒド(102)(760 mg, 95%)が無色油状物として得られた。102;
 IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2925, 2850, 2705, 1725, 1110, 1015, 835;
 $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 9.80 (m, 1H, CHO), 5.30-5.80 (m, 2H, オレフィン),
 4.70 (bs, 2H, アセタールH), 0.90 (s, 12H, tBu, Me); MS m/e :
 552 (M^+), 495 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 451. HR-MS m/e : 495.3164 (calcd
 for $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_6\text{Si}$, 495.3143, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$).

α -ブロモアルキルスタナン(103)

LDAの溶液は常法にしたがい $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.28 ml) と $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン溶液, 2 mmol) を THF (5 ml) 中で反応させ調整した。この LDA の溶液を 0° に冷やし、そこへ Bu_3SnH (0.55 ml, 2.0 mmol) をシリンジで加え同温にて 15 分撹拌を続けた。生じた黄緑色の Bu_3SnLi の溶液を -78°C に冷却し (5 分間撹拌した後)、これをシリンジで注意深くぬきとり、アルデヒド (102) (760 mg, 1.37 mmol) を THF (5 ml) に溶かし -78°C に保った溶液にゆくりと滴下した。淡橙色の反応液を -78°C で 15 分反応させた後、同温で飽和 NH_4Cl 水溶液 (1.5 ml) を加え quench した。冷却をやめてから反応液をエーテル (~ 100 ml) と飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 ml) で希釈し、エーテル層が完全に透明になるまで室温で撹拌した。エーテル抽出層を早く水洗し、 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を 20°C 以下で留去すると α -ヒドロキシスタナンが無色油状物として得られた。

粗の α -ヒドロキシスタナン (ca. 1.3 mmol) を乾燥 CH_2Cl_2 (10 ml) に溶かし、 -25°C に保ってからこれに無水 Na_2SO_3 (250 mg, 2 mmol), Ph_3P (530 mg, 2 mmol) および CBr_4 (660 mg, 2 mmol) をこの順序でそれぞれ結晶のまま一度に加えた。最初無色の反応液はしだいに黄色を帯びていった。 -25°C で約 2 分撹拌後、ドライアイス-アセトン冷却バスをはずし反応液をそのまま 15 分撹拌し続けると再び透明な溶液となった。TLC (エーテル: 石油エーテル = 1: 4) で反応が完了したのを確認し、反応液を 0°C に保った状態で飽和 NaHCO_3 水溶液を加えてクエンチした。さらに反応

液をエーテル(100ml)で希釈し、透明なエーテル層を分取し、食塩水(10ml)で洗淨し $MgSO_4$ にて乾燥した。エーテルを留去し得らぬ残渣を直ちにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル：石油エーテル = 1:6)にて分離精製し、純粋な α -ブロモスタナン(103)(665mg, 54%)を無色油状物として得た。
103; IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 2900, 2850, 1460, 1250, 1105, 1010, 830.
 1H -NMR δ (ppm): 5.30-5.80 (m, 2H, オレフィン), 4.70 (bs, 2H, アセタール H), 0.90 (s, tBuSi, Me) MS m/e : 851, 849, 847 (M^+ C₄H₉).

アセチレン(105)

α -ブロモスタナン(103)(650mg, 0.72mmol)をトルエン(5ml)に溶かし、これに DBU (1ml)を加え 100-110° に加熱下に2時間、さらに 120-130° で 1時間反応させた。反応液を室温にまで戻しエーテル(~80ml)と食塩水(10ml)で希釈し、エーテル抽出層を H₂O (5ml x 3)と食塩水(5ml x 2)で十分に洗淨し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を減圧下留去すると粗のビニルスタナン(104)(820mg)が茶色油状物として得られた。

この 104 (820mg, ca. 0.72mmol)を乾燥アセトニトリル(13ml)にとかし、室温でこれに四酢酸鉛(2.5g, 5mmol)を結晶のまま一度に加え同温にて約1時間反応させた。この時点でさらに四酢酸鉛(2.5g, 5mmol)を加え一夜(16時間)室温で攪拌を続けた。反応液をエーテル：石油エーテル(1:4, 10ml)で希釈し、それを直接にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル：石

油エーテル = 1 : 4) にかけ分離精製すると純粋なアセチレン (105) (240 mg, 63.1 %) が無色油状物として得られた。105; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3325, 2925, 2850, 2110, 1260, 1120, 1020, 830; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.30-5.85 (m, 2H, オレフィン), 4.65 (bs, 2H, アセタール H), 0.90 (s, 12H, $t\text{BuSi}$, Me); MS m/e : 519 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 477 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 450, 375, 349; HR-MS m/e : 477.3042 (calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{Si}$, 477.3024, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$).

プロパルギルアルコール (109)

アセチレン (105) (220 mg, 0.4 mmol) の THF (4 ml) 溶液に -78°C で $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン溶液, 0.72 mmol) を加え、 -78°C で 30 分、冷却用バスをはずして 5 分間攪拌を続けた。生成した濃黄色のアセチリド (106) の溶液を再び -78°C に冷却し、これにアルデヒドエステル (108) (0.1 ml, 0.77 mmol) の HMPA (1 ml) 溶液を滴下した。反応液を -78°C で 1 時間、冷却用バスをはずして 5 分間攪拌してから再び -78°C に冷却し、エーテルと食塩水で希釈した。エーテル抽出層 (~80 ml) を食塩水でよく洗浄し MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去し得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル : 石油エーテル = 1 : 2) にて分離精製するとまず原料のアセチレン (105) (66 mg, 30.0 %) が回収され、次いで目的とするプロパルギルアルコール (109) (165 mg, 60.3 %) が無色油状物として得られた。109; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3425, 1735, 830.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.30-5.80 (m, 2H, オレフィン), 4.70 (bs, 2H, アセタール H), 3.70 (s, 3H, OMe), 0.90 (s, 12H, $t\text{BuSi}$, Me).

MS m/e : 607 ($M^+ - C_4H_9$), 562, 505; HR-MS m/e : 60.

アセチレン(111)

プロパルギルアルコール(109)(70 mg, 0.10 mmol)と四塩化炭素(0.05 ml, 0.5 mmol)を乾燥エーテル(3 ml)に溶かし室温でこゆにHMP(0.06 ml, 0.33 mmol)を滴下し、同温にて1時間攪拌を続けた。反応液をエーテル(~ 50 ml)と H_2O (10 ml)で希釈し、エーテル抽出層を十分に(水層のpHが完全に中性となるまで)水洗し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒留去後得られる粗のプロパルギルクロリド(110)(R_f : 0.41, $AcOEt$: 石油エーテル = 1:5, IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 2925, 1740, 835, no ν_{OH})は精製せずに次の反応に付した。

上で得られたプロパルギルクロリドをよく減圧乾燥し、トルエン(3 ml)に溶かし、こゆに Bu_3SnH (0.2 ml, 0.75 mmol)と触媒量 $AIBN$ を加え $120^\circ C$ にて15分間加熱した。反応液より溶媒を減圧留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(エーテル: 石油エーテル = 1:4)にて分離精製すると純粋なアセチレン(111)(60 mg, 88.2% from 109)が無色油状物として得られた。111; IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 2930, 2850, 1740, 1100, 840; 1H -NMR δ (ppm): 5.25-5.80 (m, 2H, オレフィン), 4.70 (bs, アセタールH), 3.70 (s, 3H, OMe), 0.80 (bs, 12H); MS m/e : 648 (M^+), 633 ($M^+ - CH_3$), 591 ($M^+ - C_4H_9$). HR-MS m/e : 649.4498 (calcd for $C_{37}H_{63}H_{65}O_7Si$, 649.4482, $M^+ + 1$).

9β-アルコール (112)

アセチレン (111) (20 mg, 0.03 mmol) を THF (1 ml) に溶かし、室温でこれに $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (30 mg, 0.11 mmol) を結晶のまま一度に加え、同温にて一夜撹拌を続けた。反応液をエーテル (2 ml) と飽和 NH_4Cl 水溶液 (2 ml) にて希釈してから大部分の溶媒を減圧下に留去した。残渣を再びエーテル (~50 ml) で希釈し、エーテル抽出層を H_2O , 飽和 NaHCO_3 および食塩水で洗浄した。

MgSO_4 で乾燥後、エーテルを留去すると粗生成物が得られ、これを preparative TLC (AcOEt : 石油エーテル = 1:2 × 2) で分離精製すると 9β-アルコール (112) (11 mg, 67%) が無色油状物として得られた。112; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 3350, 2920, 2850, 1735, 1050; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.85–5.25 (m, 2H, オレフィン), 4.70 (m, 2H, アセタール H), 3.70 (s, 3H, OMe), 0.90 (m, 3H, Me).

MS m/e : 534 (M^+), 504 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3 + 1$), 517 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} + 1$), 474, 434. FD-MS m/e : 534 (M^+), 326.

9α-チオアセテート (113)

9β-アルコール (112) (11 mg, 0.019 mmol) と Ph_3P (17 mg, 0.064 mmol) の THF (1 ml) 溶液に室温で DEAD (9 μl , 0.057 mmol) を滴下し約 10 分間撹拌した後、これにチオ酢酸 (3 μl , 0.04 mmol) を同温で一度に加えた。反応混合物を一夜室温で撹拌し、減圧下に溶媒を留去すると粗生成物が得られた。これを preparative TLC (AcOEt : 石油エーテル = 1:5 × 2) にて精製し、純粋な 9α-チオアセテート (113) (8.5 mg, 70%) を無色油状物とし

て得た。113; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2925, 2850, 1735, 1685, 1100.
 $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.75-5.40 (m, 2H, オレフィン), 4.65 (m, 2H, アセタールH), 3.65 (s, 3H, OMe), 2.30 (s, 3H, COCH_3),
MS m/e : 592 (M^+), 561 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 549 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$), 507.
HR-MS m/e : 592.3428 (calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{S}$, 592.342, M^+).

ジオール(114)

9 α -4オアセテート(113)(17mg, 0.028 mmol)をAcOH-H₂O-THF(3:1:1, 1ml)に溶かし室温で一晩さらに40~50℃で2時間撪拌した。溶媒を減圧下留去し得られる残渣をベンゼンで十分に共沸乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフ(AcOEt:エーテル=1:1)にて分離精製すると純粋なジオール(114)(10mg, 83%)が無色油状物として得られた。114; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3400, 2925, 2850, 1735, 1690. $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.75-5.60 (m, 2H, オレフィン), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.30 (s, 3H, COCH_3), 0.90 (m, 3H, Me). MS m/e : 424 (M^+), 407 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} + 1$), 393, 386, 381 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$), 363 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3 - \text{H}_2\text{O}$), 345, 330;
HR-MS m/e : 424.2273 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}$, 424.2274, M^+);
Rf. 0.33 (AcOEt:エーテル=1:1).

9(0)-4 β - Δ^6 -PGI₁(18)

ジオール(114)(10mg, 0.02 mmol)を乾燥メタノール(1ml)に溶かしここに室温で K_2CO_3 (10mg, 0.07 mmol)を結晶のまま一度に加え、同温にて1時間撪拌を続けた。反応液を氷冷し、MeOHを真空ボ

ンで減圧下に留去した。得られる残渣をエーテル(〜30ml)と pH 6.8 緩衝液(5ml)で希釈し、エーテル抽出層を同緩衝液(5ml)と食塩水(5ml×3)にて洗淨し、MgSO₄で乾燥した。エーテル留去後得られる粗生成物をシリカゲルショートカラム(0.1% Et₃Nを含むエーテル)を通し精製すると純粋な 9(0)-4 α - Δ^6 -PGI₁メチルエステル(65)が無色油状物として得られた。65; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3350, 2925, 2850, 1735, 1435, 1085, 965; ¹H-NMR δ (ppm): 5.75-5.55 (m, 2H, オレフィン), 5.20 (m, 1H, ビニルスルフトプロトン), 4.25-3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.45-3.10 (m, 1H), 2.80-1.15 (m, 21H), 0.90 (m, 3H, Me). MS m/e : 382 (M^+), 364 ($M^+ - H_2O$), 346 ($M^+ - 2H_2O$), 333, 320, 275, 264, 250, 212. HR-MS m/e : 382.2178 (calcd for C₂₁H₃₄O₄S, 382.2179, M^+); Rf. 0.23 (ether × 2); $[\alpha]_D^{25} + 63.40$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

メチルエステル(65)を第2章の実験の部分で述べた方法と同様の方法で加水分解し、9(0)-4 α - Δ^6 -PGI₁(18)を77.8%の収率で得た。フロリジルショートカラムで精製した18は第2章で合成した標品と完全に一致した。

α -ブromoアルキルスタナンと *n*-BuLi との反応(一般的方法), オレフィン(116b)

4-フェニルブタナールより合成した α -ブromoスタナン(84b)(65mg, 1.3mmol)をTHF(7ml)にとり、-78℃に保った溶液に *n*-BuLi(ヘキサン溶液, 1.5mmol)をシリンジで滴下し、同温で30分攪拌を続けた。TLC(石油エーテル)で原料が消失したのを確認。

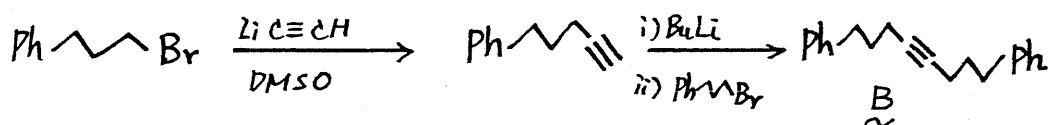
後-78°Cの状態が飽和NH₄Cl水溶液(1ml)を加え反応を quench した。冷却用バスをはずし、反応液を石油エーテル(~50ml)と食塩水(~10ml)にて希釈し石油エーテル抽出層を食塩水(5ml×2)で洗淨しMgSO₄で乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を preparative TLC(石油エーテル)により分離精製すると純粋なオレフィン(116b)(102mg, 60%)が無色油状物として得られた。116bの物理恒数は表-9に示した。

構造確認とシス/トランス比を決定するため、標品となるシス-116bおよびトランス-116bを次のようにして合成した。まず、シス-116bは1-ブromo-3-フェニルプロパンより下式にしたがって合成したアセチレン(C₃B*)のLindlar還元により合成し、トランス-116bはシス-116bを既知のオレフィン反転反応に付し合成した。この結果、本反応で得られたオレフィン(116b)の構造が明確に確認されると同時に、そのシス:トランス比がglc分析(ガラスキャピラリー-使用)により21:79であることが判明した。

オレフィン(116a)

116bと同様の方法を用い、α-クロロスタナン(83a)およびα-ブロモスタナン(83a)からオレフィン(116a)をそれぞれ65%の収率で得た。α-ヨードスタナン(85a)を用いた場合にはBuLiを

*市販の1-Bromo-3-phenylpropaneより常法²⁷⁾に従い合成した。



-78°C で滴下後、冷却バスをはずし反応液を徐々に 0°C まであたたため反応を完結した。0°C にて飽和 NH_4Cl 水溶液を加え quench し、同様の後処理を行ないオレフィン (116a) を 60% の収率で得た。116a の物理恒数は表-9 に示した。

オレフィン (116d)

116b と同様の方法を用い、 α -ブロモスタナン (84d) からオレフィン (116d) を 32% の収率で得た。116d の物理恒数は表-9 に示した。

オレフィン (116k)

116b と同様の方法を用い対応する α -ブロモスタナンからオレフィン (116k) を 60% の収率で得た。116k は非常に極性が低いため、構造確認およびシス/トランス比の決定は 116k をメタクロロ過安息香酸 (MCPBA) によりエポキシ化し、得られたエポキシド (174) を用いて行なった。

オレフィン (116l)

116b と同様の方法を用い、対応する α -ブロモスタナンからオレフィン (116l) を 73% の収率で得た。116l の物理恒数は表-9 に示した。

表-9 Physical Properties of Coupled Olefins

Compd	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$	MS m/e , HR-MS
<u>116a</u>	3025, 2925, 2850, 1600, 1495, 1450, 1030, 965, 740, 695	7.20(s, 10H), 5.60-5.30(m, 2H), 2.80-1.80(m, 8H)	236(M^+), 91(PhCH_2), 236.1563(calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}$, 236.1564, M^+)
<u>116b</u>	3025, 2925, 2850, 1600, 1495, 1450, 1030, 965, 740, 695	7.20(s, 10H), 5.50-5.30(m, 2H), 2.60(t, $J=7\text{H}$, 4H), 2.30-1.40(m, 8H)	264(M^+), 104(PhCH_2CH), 91(PhCH_2), 264.1881(calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}$, 264.1876, M^+)
<u>116d</u>	3025, 2925, 2850, 1495, 1450, 1360, 1100, 1025, 970, 735, 695	7.25(s, 10H), 5.45-5.20(m, 2H), 4.45(s, 4H), 3.45(t, $J=6\text{Hz}$, 4H), 2.30-1.20(m, 8H)	352(M^+), 261($\text{M}^+ - \text{PhCH}_2$), 163, 352.2394(calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2$, 352.2394, M^+)
<u>116e</u>	3025, 2950, 2920, 1600, 1495, 1450, 1370, 1010, 965, 760 695	7.15(s, 10H), 5.45-5.15(m, 2H), 3.55-1.80(m, 6H), 1.50-0.70(m, 6H)	264(M^+), 158($\text{M}^+ - \text{PhCH}_2\text{CH}_3$), 105(PhCHCH_3), 264.1877(calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}$, 264.1876, M^+)
<u>174</u>	2925, 2850, 1465, 1375, 1100, 890	2.75-2.45(m, 2H), 1.65-0.60(m, 38H)	296(M^+), 280($\text{M}^+ - \text{O}$), 253, 169, 83, 296.3077(calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}$, 296.3077, M^+)

2-メチル-4-フェニル-1-ブテン(117)

α-ブロモスタナン(84e)(1.2 mmol)をTHF(5 ml)にとかし、
-78℃に保った溶液にn-BuLi(ヘキサン溶液, 1.5 mmol)を滴下し、
反応液を徐々に0℃まで昇温した。0℃にて1時間攪拌後、
同温で飽和NH₄Cl水溶液を加え反応をquenchし、上述の方法に
したがって後処理した。粗生成物をpreparative TLC(石油エーテル)にて分離精製し純粋なオレフィン(117)(83%)を無色油状物として得た。
117; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3075, 3025, 2925, 1645, 1600, 1495, 1450, 1375, 1260, 1010, 890, 740, 695; ¹H-NMR δ (ppm): 7.20 (s, 5H, ph), 4.70 (s, 2H), 2.90-2.50 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 2H), 1.70 (s, 3H); MS m/e : 146 (M⁺).

さらに構造確認のためオレフィン(117)をMCPBAによりエポキシ化し、エポキシド(175)へと導いた。
175 (70% from 117); IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3025, 2920, 2850, 1600, 1490, 1450, 1385, 1060, 1030, 900, 795, 745, 695. ¹H-NMR δ (ppm): 7.20 (s, 5H, ph), 2.90-2.50 (m, 4H), 2.05-1.70 (m, 2H), 1.35 (s, 3H). MS m/e : 162 (M⁺), 149, 139, 91 (PhCH₂).

第4章の実験

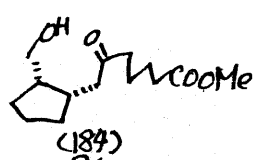
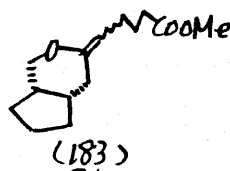
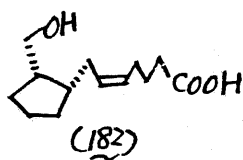
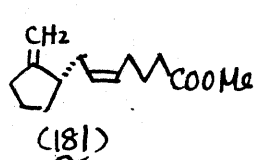
ケト-アルデヒド(125)

文献記載^{26b)}のケトン(125b)をまず常法にしたがいDMSO中 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ と反応させメチレン(181)へと導いた。181; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 2950, 1740, 1650, 1440, 1200, 1160, 880; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.60-5.30 (m, 2H, オレフィン), 4.85 (m, 1H, メチレン), 3.70 (s, 3H, OCH_3).

181をTHF中 0°C で9-BBNと反応させ、次いで5M- $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ で処理する⁶⁸⁾とアルコール(182)が得られた。182; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 3370, 2925, 2850, 1740, 1445, 1050; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.60-5.30 (m, 1H, オレフィン), 3.70 (s, 3H, OCH_3).

182をJohnsonらの方法⁶⁹⁾にしたがい $\text{I}_2/\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ にてヨードエーテル化し得られる粗生成物をそのままトルエン中DBUと 70°C に処理すると、主生成物としてエノールエーテル(183)が得られた。これも精製せずに室温で $\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}-\text{THF}$ と反応させ、ケト-アルコール(184)へと導いた。184; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 3450, 2950, 2880, 1740, 1440, 1370, 1260, 1100; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 3.70 (s, 3H, OMe).

184をDMSOに溶かし Et_3N 存在下に $\text{SO}_3\cdot\text{Pyridine}$ complexのDMSO溶液を室温で滴下し⁷¹⁾目的とするケト-アルデヒド(125)を無色油状物として得た。125はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することもできたが、比較的不安定で長期間



の保存はできなかつた。 $\underline{125}$; IR $V_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2950, 2850, 1740, 1710, 1450, 1370, 1260, 1170; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 9.70 (m, 1H, CHO), 3.65 (s, 3H, OMe).

エポキシド ($\underline{128}$)

氷冷下、乾燥THF (5ml) 中に蒸留した TiCl_4 (0.07 ml, 0.6 mmol) のシリンジで注意深く加え、生成した黄色溶液中に亜鉛末 (130 mg, 2mmol) を一度に加え、室温にて約10分間攪拌した。生成した暗青色溶液に 0°C に冷やした粗ケト-アルデヒド ($\underline{125}$) (約0.2 mmol) のTHF (2ml) 溶液を徐々に滴下した。滴下後同条件下に約30分間攪拌すると色調の変化とともにTLCで原料が完全に消失するのが認められた。そこで反応液をエーテル (~50ml) で希釈し、氷冷した状態で飽和 K_2CO_3 溶液 (5ml) を注意深く加え、反応を停止した。混合物を水層および有機層がほぼ一樣になるまで室温で攪拌し続け、それからエーテル層を分取した。エーテル抽出層 (~150ml) を飽和 NaHCO_3 水溶液 (15ml $\times$ 1) さらに飽和食塩水 (5ml $\times$ 2) にて十分洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した。溶媒を減圧下に留去すると、粗のジオール ($\underline{127}$) (60mg) が淡黄色油状物として得られた。 $\underline{127}$; IR $V_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 2940, 2855, 1730, 1430, 1165, 1100; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 4.50-4.00 (m, 1H), 3.65 (s, 3H, OMe); MS m/e : 256 (M^+), 238 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 220, 207 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{OMe}$).

上で得られた粗ジオール ($\underline{127}$) (約0.2 mmol) を CH_2Cl_2 (1.5 ml) に溶かし -25°C に冷却した溶液に Et_3N (0.05 ml, 0.356 mmol) と

メタンスルホニルクロリド (0.025 ml, 0.32 mmol) をこの順に加え同温にて10分間攪拌すると TLC で原料よりやや極性の低い生成物が観察された。そこで反応液を少量のエーテル (~20 ml) で希釈し、飽和 NaCl 水溶液 (5 ml) を加え室温で有機層がほぼ透明となるまで攪拌した。次に水層をエーテル (~50 ml) で抽出し、エーテル層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 および飽和 NaCl 水溶液にて洗浄し、MgSO₄ にて乾燥した。エーテル留去後得られる残渣 (60 mg, 淡黄色油状物) を精製することなく直ちにトルエン (1 ml) に溶かし、これに室温で DBU (0.2 ml) を加え同温で約2時間攪拌を続けた。反応液をエーテル (~20 ml) で希釈し、飽和 NaCl 水 (5 ml), 10% HCl (2 ml) を添加し、しばらく攪拌した後エーテル (~80 ml) にて抽出を行なった。エーテル抽出層を 10% HCl で水層が酸性となるまで洗浄し、次に飽和 NaHCl₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO₄ にて乾燥した。エーテル留去後得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (エーテル: 石油エーテル = 1:1) が無色油状物として得られた。128;
2950, 2865, 1735, 1440, 1170; ¹H-NMR δ (ppm): 3.68 (s, 3H, OMe), 3.20 (d, 1H, J=2 Hz); MS m/e: 238 (M⁺), 220 (M⁺-H₂O), 206, 195; HR-MS m/e: 238.1558 (calcd for C₄H₂₂O₃, 238.1563, M⁺).

オレフィン (126)

室温で乾燥 THF (5 ml) に攪拌下 NaI (300 mg, 2 mmol) と無水トリフルオロ酢酸 (0.075 ml, 0.5 mmol) を加え約5分攪拌しておく。と濃黄色の CF₃COI 溶液が生成する⁽⁵⁾。これに THF (3 ml) に溶かし

たエポキシド (125) (60 mg, 0.25 mmol) をシリンジで徐々に滴下し、室温で約 10 分攪拌すると TLC で原料が消失したのが確認された。この溶液に過剰の亜鉛末 (400 mg) を一度に加え室温で 1 時間反応させた後、徐々に昇温し 60~65℃ にて 1 時間攪拌し反応を完結した。室温に戻した後、反応液をエーテル (~50 ml) で希釈しフロリジル少量を添加し亜鉛を吸着させた。混合物をそのままフロリジルの層を通してろ過し、無機物を除いた。さらに残渣をエーテル (20 ml x 2) で十分に洗い流し、エーテル層をひとつにして分液ロート中に移した。エーテル抽出層を飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液にて十分洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。エーテルを留去し得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル:石油エーテル = 1:5) にて分離精製すると、極性の低い部分から目的とするオレフィン (126) (44.5 mg, 80%) が淡黄色油状物として得られた。126; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm⁻¹: 2945, 2855, 1740, 1435, 1200, 1170; ¹H-NMR δ (ppm): 5.15 (bs, 1H, オレフィン), 3.68 (s, 1H, OMe), 3.30-2.90 (m, 1H). MS m/e : 222 (M⁺), 205, 190 (M⁺-OCH₃+1); HR-MS m/e : 222.1623 (calcd for C₁₄H₂₂O₂, 222.1614, M⁺).

ここで得られたオレフィン (126) はすでに著者の研究室で別途合成されている標品⁽⁵⁾ と TLC, IR, NMR が完全に一致した。

PGE₂ 誘導体(130)

文献の方法^{21,66)}にしたがいまずPGE₂誘導体(175)*を合成し、これを次αのようなCollins酸化に付し130へと導いた。すなわち、Collins試薬(3.0g, 11.5 mmol)と乾燥した celite-545(1.5g)をCH₂Cl₂(30 ml)にけんたくさせ、その暗赤色の溶液に175(740mg, 1.26 mmol)のCH₂Cl₂(5ml)溶液を室温で一度に加えた。反応混合物を室温で約30分間撹拌しておくとTLC(エーテル:石油エーテル=4:1)で原料が消失したのが観察され、そこで反応液にNaHSO₄・H₂O(3.2g)を結晶のまま一度に加え、次いで撹拌下にエーテル(〜50 ml)で希釈した。約15分間撹拌した後、反応混合物をフロリジル(上層)とMgSO₄(下層)の層を通してろ過した。残渣はエーテルで十分に洗い流し、ろ過を濃縮するとほぼ純粋なケトン(130)(700 mg, 95%)が無色油状物として得られた。この130を精製することなく次の反応に付した。

エキソ-メチレン体(131)

上で得られた粗αケトン(130)(700 mg)をCH₂Cl₂(200 ml)に溶かし、室温で撹拌しながらこれに氷冷したZn-CH₂Br₂-TiCl₄のTHF溶液(けんたく液)⁶⁷⁾をピペットで加えた。加えながらTLC(エーテル:石油エーテル=4:1)を観察し、原料が完全に消失するまで試薬を加え続けた。(約10 mlを要した。)暗黒色反応液を

次いで飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 ml) とエーテル (100 ml) の二層液中に攪拌下にゆくりと注ぎ入れ有機層がほぼ透明になるまで室温で攪拌を続けた。有機層をい、たん分離後、水層はさらにエーテル (100 ml $\times$ 3) で抽出を行な、た。有機層を一つに合し飽和食塩水 (5 ml $\times$ 2) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル : 石油エーテル = 1 : 1) に精製し、純粋なメチレン体 (131) (540 mg, 80.6% from 175) を無色油状物として得た。131; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 2950, 2875, 1745; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.45 (m, 4H, オレフィン), 4.90 (m, 2H, メチレン), 4.70 (m, 2H, アセタールH), 3.65 (s, 3H, OMe), 0.90 (m, 3H, Me); MS m/e : 501 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 444, 430, 413, 400, 346; HR-MS 501.3614 (calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_5$, 501.3567, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$).

アルコール (132)

メチレン体 (131) (300 mg, 0.56 mmol) を THF (3 ml) に溶かし氷浴にて 0°C に冷却した溶液に 9-BBN の THF 溶液 (Aldrich 製, 0.38 M, 6 ml, 2.28 mmol) をシリンジで徐々に滴下した。反応混合物は 0°C にて 3 時間攪拌後、同温にて 5M- NaOH (1 ml) と 31% H_2O_2 (2 ml) を加え徐々に室温まで昇温した。室温にて 1 時間、さらに $40\sim 50^\circ\text{C}$ にて 1 時間加熱し反応を完結した。反応液を室温に戻した後、エーテル (~ 50 ml) で希釈し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5 ml) を加え攪拌し、KI でんぷん紙が青変しないのを確認した。有機層を一たん分離後、水層を再度エーテル (30 ml) で抽出した。

エーテル層は一つに合し 10% HCl, 飽和 NaHCO₃ 水溶液, 食塩水にて洗浄し, MgSO₄ で乾燥した。溶媒留去後に得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (AcOEt : 石油エーテル = 1:2) にて分離精製すると純粋なアルコール (132) (200 mg, 64.5%) が無色油状物として得られた。132; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm⁻¹: 3450, 2950, 2860, 1740, 1440, 1020; ¹H-NMR δ (ppm): 5.40 (m, 4H, オレフィン), 4.65 (m, 2H, アセタール H), 3.65 (m, 3H, OMe), 0.90 (m, 3H, Me); MS m/e : 532 (M⁺ - H₂O), 448, 430, 417, 400, 345.

ケト-アルコール (134)

アルコール (132) (233 mg, 0.42 mmol) を CH₂Cl₂ (5 ml) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 ml) に溶かし氷冷 (0°C) した溶液にヨウ素 (220 mg, 0.87 mmol) を固体のまゝ一度に加えた。暗赤色反応混合物を同条件下 30 分攪拌すると TLC (AcOEt : 石油エーテル = 1:2) にて原料は完全に消失した。そこで反応液を少量のエーテル (~20 ml) で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (約 5 ml) を加えヨウ素の暗赤色が消えるまで攪拌を続けた。次いで反応液にエーテル (~80 ml) を加え分液ロート中に移し、食塩水 (5 ml x 2) で十分洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を留去すると粗のヨードエステル (230 mg) が淡黄色油状物として得られた。これをベンゼンにより数回共沸乾燥した後、精製せずに乾燥トルエン (2.5 ml) 中に溶かし、室温でこれに DBU (0.5 ml) をシリンジで一度に加えた。反応液は徐々に 60°C に昇温し、同温にて約 6 時間攪拌を続けると TLC (AcOEt : 石油エーテル = 1:2) にて原料は完全に消失した。そ:

で反応液を室温に戻し、少量のエーテル(〜20 ml)で希釈し10% HCl (5 ml) を加えしばらく攪拌した。有機層が透明にな。てからエーテル(50 ml)を加え、分液漏斗中に移し水層が酸性になるまで10% HCl で洗滌をくり返した。次いでエーテル層を飽和 NaHCO_3 水溶液、食塩水にて十分洗滌し、 MgSO_4 で乾燥した。エーテルを留去し得られる褐色油状物(240 mg)を精製せず氷冷下に $\text{AcOH-H}_2\text{O-THF}$ (1:1:1 溶液, 2 ml) 中に溶かし0°〜室温にて2時間攪拌下に反応させた。反応終了後、反応液に少量のエーテル(〜10 ml)を加え飽和 NaHCO_3 水溶液にて中和しエーテル(100 ml)より抽出を行なった。エーテル層は食塩水(5 ml $\times$ 2)で洗滌し(MgSO_4 より乾燥した。エーテル留去後得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt :石油エーテル=1:2)にて精製すると純粋なケト-アルコール(134) (140 mg, 58.4%) が無色油状物として得られた。134; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3400, 2925, 2850, 1740, 1710, 1440, 1020; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.40 (m, 2H, オレフィン), 4.70 (m, 2H, アセタール H), 3.65 (s, 3H, OMe), 0.90 (m, 3H, Me). MS m/e : 548 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 517 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-\text{OCH}_3$), 463, 448; HR-MS m/e : 517.3518 (calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_6$, 517.3516, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-\text{OCH}_3$).

エポキシド(137)

ケト-アルコール(134) (140 mg, 0.247 mmol) とトリエチルアミン(0.35 ml, 2.5 mmol) の乾燥 DMSO (2 ml) 溶液に、室温攪拌下に SO_3 . Pyridine complex (Aldrich 製, 200 mg, 1.25 mmol) の DMSO (1 ml)

溶液をシリンジで滴下した。反応液を室温にて約30分攪拌した後、さらに $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridine complex}$ (200 mg) の DMSO (1 ml) 溶液を滴下すると TLC (AcOEt : 石油エーテル = 1 : 2) にて原料はほぼ消失した。そこで反応液を一たんエーテル (~20 ml) で希釈し食塩水 (2 ml), 10% HCl (2 ml) を加え、有機層がほぼ透明となるまで攪拌した。次いでエーテル (40 ml) を加え分液ロート中に移し、水層が酸性になるまで 10% HCl で洗浄し引き続き飽和 NaHCO_3 水溶液にて中和、食塩水にて洗浄をくり返した後、有機層を分取し MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去すると粗のケトアルデヒド (135) (140 mg) が淡黄色油状物として得られ、これは精製せずに直ちに次の反応に付した。

氷冷下 THF (5 ml) 中に蒸留した TiCl_4 (0.07 ml, 0.639 mmol) をシリンジで徐々に加え、生成した黄色溶液中に亜鉛末 (130 mg, 2 mmol) を一度に加え、同温 (0°C) にて約10分攪拌した。この暗青色溶液に 0°C で上記の粗ケトアルデヒド (135) (140 mg) の THF (2 ml) 溶液を徐々に滴下し、滴下終了後同条件下に約1時間攪拌すると原料は完全に消失した。そこで反応液をエーテル (~30 ml) で希釈し冷却下に飽和 K_2CO_3 水溶液 (5 ml) を加え、反応を quench した。この水層および有機層が一様になるまで攪拌を続け、エーテル (~150 ml) で十分に抽出を行なった。エーテル抽出層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 ml $\times$ 1), 食塩水 (5 ml $\times$ 2) にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した。溶媒を減圧下に留去すると粗のジオール (136) (130 mg) が淡黄色油状物として得られ、これも精製せずに次の反応に付した。 136; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3420, 2910, 2850,

1735, 1440; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.50 (m, 2H, オレフィン), 4.70 (m, 2H, アセタール H), 3.70 (s, 3H, OMe), 0.90 (m, 3H, Me).

粗ジオール (136) (112 mg, 約 0.2 mmol) を CH_2Cl_2 (1.5 ml) に溶かし -25°C に冷却した溶液に Et_3N (0.05 ml, 0.356 mmol) と $\times$ タンスルホニルクロリド (0.025 ml, 0.32 mmol) をこの順に加え。同温にて約 10 分間撹拌すると TLC (AcOEt : 石油エーテル = 1:2) にて原料 (136) よりやや極性の低い生成物が観察された。そこで反応液を少量のエーテル (~ 20 ml) で希釈し食塩水 (5 ml) を加えた後、冷却用バスをはずし室温にて有機層がほぼ透明となるまで撹拌した。次に水層をエーテル (~ 100 ml) で抽出し、エーテル層を飽和 NaHCO_3 水溶液、食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。エーテル留去後得られる残渣 (黄色油状物, 120 mg) は精製せず直ちに乾燥トルエン (1 ml) に溶かし、これに室温で DBU (0.2 ml) を加えた。反応液は室温で約 2 時間撹拌し、反応開始後 30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間目に DBU (各 0.1 ml) を追加したが、TLC 上目立った変化は認められなかった。反応液をエーテル (~ 20 ml) で希釈した後、食塩水 (3 ml), 10% HCl (2 ml) を加えしばらく撹拌し、エーテル (~ 80 ml) にて抽出を行なった。エーテル抽出層は 10% HCl で水層が酸性となるまで洗浄し、次に飽和 NaHCO_3 水溶液、食塩水で洗浄し MgSO_4 で乾燥した。エーテル留去後得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (エーテル: 石油エーテル = 1:1) にて分離精製すると純粋なエポキシド (137) (31 mg, 136 より 26.5%) が無色油状物として得られた。137; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2925, 2850, 1735, 1440; $^1\text{H-NMR}$

δ (ppm): 5.40 (m, 2H, オレフィン), 4.70 (m, 2H, アセチル H), 4.20-3.70 (m, 4H), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.65-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 0.90 (m, 3H); MS m/e : 548 (M^+), 534, 503, 474, 464, 456; HR-MS m/e : 548.3685 (calcd for $C_{32}H_{57}O_7$, 548.3699, M^+).

オレフィン (138)

室温で乾燥 THF (5 ml) に攪拌下 NaI (300 mg, 2 mmol) と無水トリフルオロ酢酸 (0.075 ml, 0.5 mmol) を加え約 10 分攪拌すると CF_3COI の濃黄色溶液が生成する。これに THF (3 ml) にとかしたエポキシド (137) (140 mg, 0.255 mmol) をシリッジで徐々に滴下し滴下後室温で約 15 分攪拌すると TLC (エーテル: 石油エーテル = 1:1) にて原料はほぼ消失し、UV のある生成物が認められた。この反応液に室温で過剰の亜鉛末 (350 mg, 5.38 mmol) を一度に加え室温で 1 時間反応させた後、徐々に昇温し 60~65°C にて 1 時間攪拌し反応を完結した。反応液を室温に戻した後、エーテル (~80 ml) で希釈し、フロリジル少量を加え、短いフロリジル層を通し、まず無機物を除いた。残査はエーテル (30 ml $\times$ 2) で十分に洗い流し、エーテル層は一つに合し分液ロート中に移し飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、食塩水にて洗浄後、 $MgSO_4$ で乾燥した。エーテルを留去し得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル: 石油エーテル = 1:1) にて分離精製すると極性の低い部分から目的とするオレフィン (138) (60 mg, 44.2%) が淡黄色油状物として得られ、より極性の高い部分から原料の

エポキシド (137) (60 mg, 43%) が回収された。138; IR $V_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2925, 2850, 1735, 1440; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.45 (m, 2H, オレフィン), 5.25 (brs, 1H, オレフィン), 4.68 (m, 2H, アセタール H), 4.20-3.70 (m, 4H), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.65-3.25 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 0.90 (m, 3H, Me); MS m/e : 501 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 345; HR-MS m/e : 501.3538 (calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_5$, 501.3567, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$).

9(0)- λ^9 - Δ^6 -PGI₂ メチルエステル (140)

室温でオレフィン (138) (24 mg, 0.045 mmol) に AcOH-H₂O-THF (3:1:1) 溶液 (1 ml) を加え徐々に昇温し、50-55 °C にて 1 時間攪拌すると TLC (エーテル) 上で原料は完全に消失し、極性の高い 2 つの生成物が観察された。反応液を室温に戻した後、エーテル (~30 ml) で希釈し攪拌下に過剰の飽和 NaHCO₃ 水溶液 (~10 ml) を加え中和した。水層をエーテル (~80 ml) で十分に抽出しエーテル層を食塩水 (5 ml $\times$ 2) で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。エーテル除去後得られる残渣 (25 mg) を preparative TLC (エーテル) にて分離精製すると極性の高い部分 ($R_f = 0.13$, エーテル) から目的とする 15 α -ジオール (140) (9.0 mg, 55.8%) が無色油状物として得られた。また極性の低い部分 ($R_f = 0.31$, エーテル) からは異性体の 15 β -ジオール (3.1 mg, 22.3%) が無色油状物として得られた。140; IR $V_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3350, 2925, 2850, 1740, 1435, 1200, 1020; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.55 (m, 2H, オレフィン), 5.30 (bs, 1H, オレフィン), 4.25-3.95 (m, 2H), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.90-3.55 (m, 2H), 3.20-2.80 (m, 2H), 0.90 (m, 3H, Me); MS m/e :

346 ($M^+ - H_2O$), 328, 315, 302; HR-MS m/e : 346.2516 (calcd for $C_{22}H_{34}O_3$, 346.2499, $M^+ - H_2O$).

9(0)-メタ1- $\Delta^{6(9\alpha)}$ -PGI₁ (22)

メチルエステル (140) (9mg, 0.025 mmol) を室温で THF-H₂O (3:1, 1ml) に溶かし、これに 5M-NaOH (0.2 ml) を加え室温で一
夜撹拌を続けた。次いで徐々に昇温し、40℃にて20時間反応さ
せると TLC (エーテル) にて原料は完全に消失した。反応液を室温
に戻した後、エーテル (~20 ml) にて希釈し、次いで 10% HCl と
pH=4.01 緩衝液* にて撹拌下注意深く中和し、最終的に pH=3~4 と
した。これに AcOEt (~40 ml) を加え抽出し、水層を再度 AcOEt
(20 ml) より抽出した。有機層は一つに合し食塩水 (3 ml x 2) で
洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒留去後得られる粗生成物をさ
らにシリカゲルショートカラム (AcOEt : MeOH = 15 : 1) にて
分離精製し、純粋な 9(0)-メタ1- $\Delta^{6(9\alpha)}$ -PGI₁ (22) (8mg, 92%)
を得た。22; IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$; 3350, 2910, 2850, 1700, 1450,
1250; ¹H-NMR δ (ppm); 5.55 (m, 2H, オレフィン), 5.30 (bs, 1H,
オレフィン), 4.55 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.00 (m,
1H), 2.75-2.20 (m, 4H), 2.20-1.90 (m, 2H). MS m/e (CI,
NH₃): 368 ($M^+ + NH_4$), mp 73-79° [α]_D +16.0° (c, 0.25,
MeOH).

* p80 参照.

第5章の実験

Wittig 反応での TBDMS 基の 1,5-転位反応、シリルエーテル (144, 145)

ラクトール (143) は対応する ラクトン を常法にしたがいトルエン中 -78°C で DIBAL にて還元して得た。未精製の 143 ($\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 2925, 1460, 1250, 830) を直接以下の Wittig 反応に付した。すなわち NaH (20 mmol) に DMSO (10 ml) を加え、 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ で約 1 時間加熱し、dimethyl sodium の 2 M 溶液を調整した。この溶液 (2.1 ml) を (4-carboxybutyl) triphenylphosphonium bromide (935 mg, 2.1 mmol) の DMSO (2 ml) 溶液に室温で加え暗赤色のイリドを生成させた。このイリドの溶液に上記のラクトール (143) (157 mg, 0.42 mmol) の DMSO (1.5 ml) 溶液を室温で滴下し、反応液を同温にて 1 時間撪拌を続けた。

反応液をエーテル (20 ml) と AcOH (0.25 ml) にて希釈し、次いで注意深く食塩水 (10 ml) を加えた。有機層を分取後、水層をさらにエーテル (50 ml $\times$ 2) で抽出し、エーテル層を一つに合し、食塩水 (5 ml $\times$ 2) で洗淨し MgSO_4 で乾燥した。エーテルを留去し得られる残渣を直ちにエーテル中 0°C でジアゾメタン処理しメチルエステル体とした。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル: 石油エーテル = 2:1) にて分離精製すると極性の低い部分より通常のシリルエーテル (144) (98 mg, 32.6%) が淡黄色油状物として得られ、極性の高い部分より転位体 (145) (116 mg, 38.6%) が同じく淡黄色油状物として得られた。144; R_f 0.51 (エーテル: 石油エーテル = 2:1); $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$:

3525, 2925, 2850, 1740, 840; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.40 (m, 2H, オレフィン), 4.54 (m, 1H, アセタールH), 3.62 (s, 3H, OMe), 0.80 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$); MS m/e : 470 (M^+), 439, 421, 413; HR-MS m/e : 470.3058 (calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$, 470.3063, M^+).

145; Rf 0.24 (前述と同一), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 3450, 2925, 2850, 1740, 840; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.37 (m, 2H, オレフィン), 4.66 (m, 1H, アセタールH), 3.65 (s, 3H, OMe), 0.92 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$); MS m/e : 470 (M^+), 439, 421, 413; HR-MS m/e : 470.3058 (calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$, 470.3063, M^+).

ジオール (146)

シリルエーテル (145) (200 mg, 0.425 mmol) を THF (3 ml) にとかし、これに室温で $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (400 mg, 1.5 mmol) の THF (2 ml) 溶液を滴下し、同温にて原料が消失するまで撹拌を続けた。反応液をエーテル (~50 ml) と飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 ml) にて希釈し、エーテル抽出層を食塩水 (5 ml $\times$ 3) で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した。エーテルを留去し得られる残渣 (160 mg) を preparative TLC (エーテル: 石油エーテル = 4:1) にて分離精製するとジオール (146) (116 mg, 76.8%) が黄色油状物として得られた。146; Rf 0.14 (エーテル: 石油エーテル = 4:1); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 3425, 2950, 1735, 1030; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.40 (m, 2H, オレフィン), 4.55 (m, 1H, アセタールH), 4.15 (m, 2H), 3.65 (s, 3H, OMe); MS m/e : 356 (M^+), 318, 307; HR-MS m/e : 356.2183 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_6$, 356.2190, M^+).

またシリルエーテル(144)を同様の条件下に反応させても同一のジオール(146)が75%の収率で得られた。

ブロモエーテル(147)

シリルエーテル(144)(52 mg, 0.11 mmol)を CH_2Cl_2 (2 ml)にとかし、これに室温でNBS (40 mg, 0.22 mmol)を結晶のまゝ一度に加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌するとTLCにて極性の低い生成物が認められた。反応液をエーテルと飽和 Na_2SO_3 水溶液にて希釈し、エーテル(~ 100 ml)にて抽出を行なった。エーテル層を H_2O と飽和 NaCl にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した。エーテルを留去すると粗生成物が得られ、これを preparative TLC (エーテル:石油エーテル = 1:1)にて精製すると純粋なブロモエーテル(147)(40 mg, 66.6%)が淡黄色油状物として得られた。147; Rf 0.39 (エーテル:石油エーテル = 1:1); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 2925, 2850, 1730; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 4.50 (s, 1H, アセタールH), 3.55 (s, 3H, OMe), 0.85 (s, 9H, C_4H_9); MS m/e : 493, 491 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 435, 433, 409, 407; HR-MS m/e : 491.1446 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{BrO}_6\text{Si}$, 491.1454, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$).

一方、シリルエーテル(145)を同条件下反応させたが、極性の低い生成物は得られず、原料(145)が回収されるのみであった。

塩基による TBDMS エーテルの転位

室温で NaH (2mg, 1.08 mmol) を DMSO (2ml) にとかし、これにカルボン酸 (154) (200mg, 0.459 ml) の DMSO (1ml) 溶液を加え、室温にて 2.5 時間撹拌を続けた。反応液に AcOH (0.2 ml) を加えてエンチし、 AcOEt (~50ml) と飽和食塩水 (5ml) にて希釈した。 AcOEt 抽出層を飽和食塩水 (5ml $\times$ 2) で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した。 AcOEt を留去し得られる粗生成物をエーテル中 0°C で CH_2N_2 処理しメチルエステルとした。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル:石油エーテル = 2:1) にて精製すると転位体 (145) (60mg, 30%) と通常のシリルエーテル (144) (62mg, 30%) が得られた。

この反応において溶媒として DMSO の代わりに DMF を用いてもほぼ同様の結果が得られた。一方、シリルエーテル (153) を同条件下に処理しても同様の混合物 (144; 33%, 145; 31%) が得られた。

Wittig 反応での TBDPS 基の転位反応, シリルエーテル (156a, 157a)

ラクトール (155) は対応するラクトンを常法にしたがいトルエン中 -78°C で DIBAL にて還元して得た。未精製の 155 ($\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 3050, 2925, 1105, 1020, 700) を直接以下の Wittig 反応に用いた。

前述の方法で調整した 2M dimethyl sodium の DMSO 溶液 (6ml, 12 mmol) を室温で DMSO (4ml) に溶かした (4-carboxybutyl)

triphenylphosphonium bromide (2.70 g, 6 mmol) の溶液に加え暗赤色のイリドを生成させた。このイリドの溶液に室温で上記のラクトール (155) (840 mg, 1.7 mmol) の DMSO (5 ml) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌を続けた。TLC で原料の消失を確認後、反応液をエーテル (30 ml) と AcOH (0.7 ml) にて希釈し、攪拌下に食塩水 (10 ml) を加えた。有機層を分取し、水層をさらにエーテル (50 ml × 2) にて抽出し、エーテル層を一つに合し、食塩水 (10 ml × 2) で洗浄後、MgSO₄ にて乾燥した。エーテルを留去すると粗のカルボン酸が得られ、これを直ちにエーテル中 0℃ で CH₂N₂ 処理し、メチルエステルへと導いた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル : 石油エーテル = 2 : 1) にて分離精製し、極性の低い部分から通常のシリルエーテル (157a) (360 mg, 35.6%) が黄色油状物として得られ、極性の高い部分より転位体 (156a) (410 mg, 40.6%) が同じく黄色油状物として得られた。157a; R_f 0.64 (エーテル : 石油エーテル = 4 : 1), IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3530, 3060, 2975, 2850, 1740, 1590; ¹H-NMR δ (ppm): 7.85–7.35 (m, 10H, Ph), 5.45 (m, 2H, オレフィン), 4.30 (m, 2H), 3.67 (s, 3H, OMe), 1.10 (s, 9H, ^tC₄H₉); MS m/e : 594; HR-MS m/e : 594.3396 (calcd for C₃₅H₅₀O₆Si, 594.3376, M⁺).

156a; R_f 0.40 (上記の同一), IR $\nu_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3475, 3060, 2925, 2805, 1740, 1590; ¹H-NMR δ (ppm): 7.85–7.20 (m, 10H, Ph), 5.25 (m, 2H, オレフィン), 4.55 (m, 1H, アセタール H), 3.65 (s, 3H, OMe), 1.10 (s, 9H, ^tC₄H₉); MS m/e : 594; HR-MS m/e : 594.3396 (calcd for C₃₅H₅₀O₆Si, 594.3376, M⁺).

塩基による TBDPS エーテルの転位反応

室温で NaH (60 mg, 2.5 ml) を DMSO (5 ml) にとかし、これにカルボン酸 (157b) (580 mg, 1.10 mmol) の DMSO (4 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した後、AcOH (0.3 ml) を加えて quench し、AcOEt (~70 ml) と食塩水 (10 ml) にて希釈した。AcOEt 抽出層を食塩水 (5 ml x 2) にて洗浄し、MgSO₄ にて乾燥した。AcOEt を留去し得られる粗生成物をエーテル中 0°C で CH₂N₂ 処理しメチルエステルへと導いた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル:石油エーテル = 1:1) にて精製すると 156a (175 mg, 30%) と 157a (160 mg, 27%) が得られた。

またカルボン酸 (156b) を同様の条件下に処理しても 156a (29%) と 157a (25%) の混合物が得られた。

TBDMS および TBDPS エーテルの K₂O₂ による開裂 (一般的方法)

室温で K₂O₂ (400 mg, 5.6 mmol) と 18-crown-6 (500 mg, 1.9 mmol) の DMSO (3 ml) 溶液にシリルエーテル (158) (500 mg, 1.89 mmol) または 159 の DMSO (2 ml) 溶液を加え、同温にて原料が消失するまで撹拌を続けた。TLC にて原料の消失を確認後、反応液に AcOH (0.3 ml) を加え、次いで AcOEt (50 ml) と食塩水 (5 ml) にて希釈した。AcOEt 抽出層を食塩水 (5 ml x 2) にて半早く洗浄後、MgSO₄ にて乾燥した。AcOEt を留去し得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル:石油エーテル = 1:1) にて精製すると 4-フェニルブタール (235 mg, 82.8%) が無色油状物として得られた。

メシレート (161)

シリルエーテル (145) (180 mg) の CH_2Cl_2 (2 ml) 溶液に -25°C で Et_3N (133 μl , 0.96 mmol) と メシルクロリド (74 μl , 0.96 mmol) を加え、同温にて 30 分撪拌を続けると、TLC で原料が消失したのが確認された。反応液をエーテル ($\sim 30\text{ ml}$) と H_2O (5 ml) にて希釈し、エーテル抽出層 ($\sim 50\text{ ml}$) を冷 HCl (5 ml), 飽和 NaHCO_3 水溶液および食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した。エーテルを留去すると粗のメシレート (161) (195 mg, 定量的) が黄色油状物として得られた。161; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$: 1735, 1360, 1170; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 5.40 (m, 2H, オレフィン), 5.05 (m, 1H), 4.55 (m, 1H, アセタール H), 4.15 (m, 1H), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 2.95 (s, 3H, CH_3SO_2), 0.85 (s, 9H, C_4H_9)。このメシレートは精製せず次の反応に付した。

ジオール (162)

室温で K_2O_2 (350 mg, 4.91 mmol) と 18-Crown-6 (400 mg, 1.52 mmol) の DMSO (2 ml) 溶液に先に得た粗のメシレート (161) (160 mg, 0.29 mmol) の DME (2 ml) 溶液を加え、同温にて 7 時間撪拌を続けた。反応液に AcOH (1 ml) を加え $\text{pH} \div 4$ とした後、反応液より溶媒を減圧下に留去した。得られる残渣を AcOEt (70 ml) と食塩水 (5 ml) にて希釈し AcOEt 抽出層をさらに食塩水 (5 ml $\times 2$) にて洗浄した。水層を一つに合し、さらに AcOEt (20 ml $\times 2$) にて抽出を行なった。AcOEt 抽出層 ($\sim 120\text{ ml}$) を MgSO_4 にて乾燥した後、AcOEt を留去し得られる粗生成物を 0°C でエーテル中 CH_2N_2 処

理しメチルエステルへと導いた。粗生成物を preparative TLC (エーテル:メタノール=95:5) にて精製すると純粋なジオール(162) (50 mg, 48%) が淡黄色油状物として得られた。162; R_f 0.34 (エーテル:メタノール=95:5) または 0.27 (イソプロピルエーテル:イソプロピルアルコール=10:1), この系では 146 の R_f は 0.32 である。IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3450, 2930, 1740, 1030; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{ppm})$: 5.40 (m, 2H, オレフィン), 4.50 (m, 1H, アセタール H), 3.67 (s, 3H, OMe); MS m/e : 356 (M^+), 338, 307; HR-MS m/e : 356.2182 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_6$, 356.2190, M^+).

ジベンゾエート (163)

ジオール (162) (45 mg, 0.12 mmol) の CH_2Cl_2 (0.5 ml) 溶液に氷冷下ピリジン (0.4 ml, 4.94 mmol) とベンゾイルクロリド (0.05 ml, 0.43 mmol) を加え室温にて約2時間撹拌を続けた。TLC で原料が消失したのを確認後、反応液に H_2O (~0.5 ml) を加え、しばらく撹拌した。反応液をさらにエーテル (~30 ml) にて希釈しエーテル層を飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 CaSO_4 水溶液および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した。エーテルを留去し得られる粗のジベンゾエート (100 mg, 定量的) を精製することなく次の反応に付いた。

アルコール (164)

上で得られた粗のベンゾエート (100 mg) を $\text{AcOH-H}_2\text{O-THF}$ (3:1:1, 2 ml) に溶かし 45°C に加熱し12時間撹拌するとTLCで

原料は完全に消失した。そこで減圧下溶媒を留去し、得られる残渣をエーテル (~30 ml) にて希釈し、エーテル層を飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO_4 にて乾燥した。エーテルを留去し得られる残渣を preparative TLC (エーテル : 石油エーテル = 2 : 1) にて精製すると純粋なアルコール (164) (31 mg, 51.7 % from 162) が無色油状物として得られた。 164; Rf. 0.25 (エーテル : 石油エーテル = 2 : 1), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3350, 3075, 3000, 2950, 1720, 1600, 1580, 1270, 1110, 710; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 8.15 - 7.20 (m, 10H, Ph), 5.65 (m, 2H, オレフィン), 5.35 (m, 2H), 3.70 (s, 3H, OMe); MS m/e : 480 (M^+), 462, 449, 358, 340; HR-MS m/e : 480.2169 (calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_7$, 480.2139, M^+).

エノン (166)

Collins 試薬 (200 mg, 0.774 mmol) と celite-545 (200 mg) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液に氷冷下、アルコール (164) (47 mg, 0.09 mmol) の CH_2Cl_2 (0.2 ml) 溶液を加え、室温にて約 1 時間攪拌した。つづいて反応液に氷冷下 $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (600 mg) を結晶のまま一度に加え、さらに CH_2Cl_2 (20 ml) に希釈した。反応混合物を MgSO_4 の層を通してろ過し、残渣を CH_2Cl_2 にて十分に洗い流した。 CH_2Cl_2 を注意深く (10°C 以下) 減圧下に留去すると赤色油状物のアルデヒド (165) が得られた。

一方、室温で NaH (0.2 mmol) と dimethyl 2-oxoheptylphosphonate (50 mg, 0.22 mmol) を DME (2 ml) 中で反応させナトリウム塩を生成させた。このけんだく液に室温で上記のアルデヒドく

165) の DME (1 ml) 溶液を加え、同温で約 2 時間撹拌した。反応液に AcOH (12 μ l) を加え quench し、常法にしたがい後処理した。粗生物を preparative TLC (エーテル: 石油エーテル = 1: 1) にて分離精製すると純粋なエノン (166) (33 mg, 59% from 164) が無色油状物として得られた。166; Rf 0.50 (エーテル: 石油エーテル = 1: 1 $\times$ 2), IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2925, 1730, 1660, 1450, 1265, 1105, 710 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 8.20-7.20 (m, 10H, Ph), 6.85 (dd, J = 16 & 7 Hz), 6.25 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.40 (m, 2H), 3.65 (s, 3H, OMe), 0.85 (m, 3H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$); MS m/e : 574 (M^+), 543, 518, 503; HR-MS m/e : 575.3003 (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_7$, 574.2919, M^+).

11-エポ-PGF $_{2\alpha}$ メチルエステル 11,15-ジベニゾエート (167)

エノン (166) (50 mg, 0.087 mmol) の DME (5 ml) 溶液に氷冷下過剰の $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ のエーテル溶液を加え、反応液をそのまま一夜撹拌した。TLC で原料が消失したのを確認後、反応液に 10% HCl を注意深く加え pH = 2~3 とした。大部分の溶媒を減圧下留去し残査をエーテル (~70 ml) にて希釈した。エーテル層を飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和食塩水にて洗浄し MgSO_4 にて乾燥した。溶媒を留去し得られる残査を preparative TLC (AcOEt: n -ヘキサン = 2: 1) にて分離精製すると主生成物として 15 α -アルコール (167) (26 mg, 51.8%) が無色油状物として得られた。167; IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 4370, 2925, 2850, 1735, 1710, 1600, 1450, 1265, 1105, 710; $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 8.20-7.20 (m, 10H, Ph),

5.65 (m, 4H), 5.40 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.60 (s, 3H, OMe), 0.85 (m, 3H, Me); MS m/e : 558, 545, 505, 454, 437; HR-MS m/e : 558.2984 (calcd for $C_{25}H_{42}O_6$, 558.2970, $M^+ - H_2O$).

11-エポ-PGF_{2α} メチルエステル (169)

室温でベンゾエート (167) (10mg, 0.017 mmol) を乾燥メタノール (1ml) にとかしこれに大過剰の K_2CO_3 粉末を加え、同温にて約1時間撹拌した。反応混合物をエーテル (~10ml) で希釈し、10% HCl (1ml) にて pH ≒ 3~4 とした。これに AcOEt (~50ml) をさらに加え、有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液と食塩水にて洗浄し $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を留去し得られる粗生成物を preparative TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 9:1 × 2) にて分離精製すると純粋な 11-エポ-PGF_{2α} メチルエステル (169) (4.6 mg, 73%) が得られた。169: Rf 0.36 (CH_2Cl_2 : メタノール = 9:1 × 2), IR $\nu_{max}^{neat} cm^{-1}$: 3620, 3470, 3000, 2970, 2870, 1730, 1470, 1205; 1H -NMR δ (ppm): 5.67 (m, 2H, オレフィン), 5.45 (m, 2H, オレフィン), 4.35 (m, 2H), 3.60 (s, 3H, OMe), 0.87 (bs, 3H); MS m/e : 368 (M^+), 350, 332, 301, 278; HR-MS: 350.2427 (calcd for $C_{21}H_{34}O_4$, 350.2488, $M^+ - H_2O$).

11-エポ-PGF_{2α} (25)

室温でメチルエステル (169) (9 mg, 0.024 mmol) を MeOH-H₂O (3:1, 2 ml) にとかしこれに過剰の KOH 粒を加え室温にて原料が消失するまで撹拌を続けた。反応終了後大部分のメタノールを留去し、残渣を AcOEt (~20 ml) にて希釈した。この溶液に 1N-HCl を加え pH ≒ 2~3 とした後、有機層を分取した。水層をさらに AcOEt より抽出し、AcOEt 層を一つに合し、飽和 NaCl 水にて簡潔に洗浄し、MgSO₄ にて乾燥した。溶媒を留去し得らるる残渣をシリカゲルショートカラム (エーテル : メタノール = 95:5) にて精製し、純粋なカルボン酸 (25) (6 mg, 70%) を得た。25; mp. 120~122 °C (AcOEt/n-hexane), IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm⁻¹: 3350, 2925, 2850, 1700, 1425; ¹H-NMR δ (ppm); 5.80-5.25 (m, 4H), 4.40-3.80 (m, 4H), 0.90 (bs, 3H); MS m/e; 336, 318, 300, 274, 264; HR-MS m/e; 336.2275 (calcd for C₂₀H₃₂O₄, 336.2292, M⁺-H₂O) Anal. Calcd for C₂₀H₃₄O₅: C. 67.77; H. 9.65, Found: C. 67.76, H. 9.57; [α]_D +83.3° (c=0.24, MeOH).

文献および註

- 1) 室田誠逸, 医学のあゆみ, 114, 929 (1980) およびその引用文献.
- 2 a) 池上皿郎, 柴崎正勝, 有機合成化学協会誌, 38, 1037 (1980).
b) 寺島孜郎, 酒井浄, 山本尚三, 「プロスタグランジンと関連生理活性物質合成と生理作用」講談社, (1981).
c) 柴崎正勝, 薬学雑誌, 101, 1073 (1981).
- 3) 室田誠逸, 生化学, 54 (1), 1 (1982).
- 4) 酒井浄, 現代化学, No.143, 44 (1983).
- 5) 平田文雄, 有機合成化学協会誌, 41 (2), 178 (1983).
- 6) Y. Chiang, A.J. Kresge and M.J. Cho, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1979, 129.
- 7) M. Shibasaki and S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 1978, 559.
- 8) M. Shibasaki, J. Ueda and S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 1979, 433.
- 9 a) D. Horii, T. Kanayama, M. Mori, M. Shibasaki and S. Ikegami, Europ. J. Pharmacol., 51, 313 (1979).
b) A.M. Lefer, G.J. Trachte, J.B. Smith, W.E. Barnette and K.C. Nicolaou, Life Sciences, 25 (1979).
c) g は TXA_2 様作用を示すこともあり、これが臨床応用への障害になっているようである。
- 10) C. Pace-Asciak and L.S. Wolfe, Biochemistry, 10, 3657 (1971).
- 11) C.J. Sih and F.C. Huang, J. Am. Chem. Soc., 100, 643 (1978).
- 12) J. Ueda, T. Yanagisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 1978, 2511.
- 13) PGI_2 メチルエステルを用いると分子内ケタールが生成し (文献12)、11,15-位アルコールを TBDMS エーテルで保護した PGI_2 メチルエステルを用いた場合には明確な生成物が得られなかった。

- 14) K. Shimoji, Y. Konishi, Y. Arai, M. Hayashi and H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc., 100, 2547(1978).
- 15 a) M. Shibasaki, K. Iseki and S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 1980, 169.
b) K. Iseki, T. Mase, T. Okazaki, M. Shibasaki and S. Ikegami, Chem. Pharm. Bull., submitted for publication.
- 16) G.L. Bundy and J.M. Baldwin, Tetrahedron Lett., 1978, 1371.
- 17) W. Bartmann, G. Beck, J. Knolle and R.H. Rupp, Ang. chem. Int. Ed. Engl., 19(10), 819(1980).
- 18) E.J. Corey and A. Venkateswarlu, J. am. Chem. Soc., 94, 6160 (1972).
- 19) T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York. 1981.
- 20 a) R.A. Johnson and E.G. Nidy, J. Org. Chem., 40, 1680(1975).
b) J. San Filippo, Jr., C.I. chern and J.S. Valentine, ibid, 40, 1678(1975).
c) E.J. Corey, K.C. Nicolaou, M. Shibasaki, Y. Machida and C.S. Shiner, Tetrahedron Lett., 1975, 3183.
- 21) E.J. Corey, K.C. Nicolaou and M. Shibasaki, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1975, 658.
- 22) S. Hanessian and P. Lavallee, Can. J. Chem., 53, 1975(1975).
- 23) D.M. Floyd, G.A. Grosby and N.M. Weinshenker, Tetrahedron Lett., 1972, 3269.
- 24) M. Shibasaki, Y. Torisawa and S. Ikegami, Chemistry Lett., 1247 (1980).
- 25) スルフェニルアロミドの分子内付加反応において 33 のような遷移状態を経る例は知られていなかった。
- 26 a) M. Shibasaki and S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 1977, 4037.

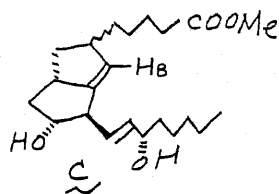
- b) S. Ikegami, J. Ohishi and Y. Shimizu, *ibid*, 1975, 3923.
- c) Idem, *Heterocycles*, 6, 387(1977).
- d) K.C. Nicolaou, R.L. Magolda, W.J. Sipio, W.E. Barnette, Z. Lysenko and M.M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 3784(1980).
- 27 a) J.C. Stowell, "Carbanions in Organic synthesis", John Wiley & Sons. Inc., New York. 1981.
- b) E.J. Corey, N.M. Weinshenker, T.K. Shaaf and W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5675(1969).
- 28 a) E.J. Bailey, D.H.R. Barton, J. Elks and J.F. Templeton, *J. Chem. Soc.*, 1578(1962).
- b) E. Vedejs, D.A. Engler and J.E. Telschow, *J. Org. Chem.*, 43, 188(1978).
- 29) A.K. Bose, B. Lal, W.A. Hoffmann III and M.S. Manhas, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 1619.
- 30) R.P. Volante, *Tetrahedron Lett.*, 22, 3119(1981).
- 31) H. Yokomori, Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, *Heterocycles*, 18, 251(1982).
- 32) W.E. Parham, I. Cordon and J.D. Swalen, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1824(1952).
- 33) たとえば 62 と $PhSeBr$, $Hg(OAc)_2$, Br_2 との反応を試みたが目的物は得られなかった。
- 34) Thiaprostacyclin methyl ester (64) を加水分解後、 $pH 4$ の緩衝液で quench したところ、インド-ビニルスルフィドのスポットが認められた。
- 35) Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, 22(25), 2397(1981).
- 36) M. Shibasaki, Y. Torisawa and S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, 23(44), 4607(1982).

- 37) M. Shibasaki, H. Suzuki, Y. Torisawa and S. Ikegami, Chemistry Lett., in press, 1983.
- 38) E.J. Corey and R.H. Wollenberg, J. Am. Chem. Soc., 96, 5581 (1974).
- 39) See for example S.-M.L. Chen, R.E. Schaub and C.V. Grudzinskas, J. Org. Chem., 43, 3450 (1978).
- 40) W.C. Still, J. Am. Chem. Soc., 100, 1481 (1978).
- 41) 反応の初期段階においてはトシレートと思われれるスポットが確認されたが、これは Cl^- による求核攻撃を受け最終的にクロロスタナンへと変換された。また、トシレートを単離しようと試みたが不安定なため成功しなかった。
- 42) H. Loibner and E. Zbiral, Helv. Chim. Acta, 59, 2100 (1976).
- 43) 通常のクロル化の条件、たとえば $SOCl_2$ /ピリジンなどでは目的物(80)は得られなかった。
- 44) ヨードスタナンはブロモスタナンからの Br/I 交換反応によっても得られるがこの場合反応中に生成する I_2 によりヨードスタナンが分解されジヨード体の生成が認められた。
- 45) クロロスタナンおよびブロモスタンは室温で長時間放置してもほとんど分解しなかった。ヨードスタナンは室温で長時間保存すると黄色を帯びてくるため、冷暗所にて保存した。
- 46) 他の反応条件 (DBU in dioxane, $tBuOK$ in benzene or THF, $t-BuOK$ /18-crown-6 in THF, DABCO in benzene) も検討したが、よりよい結果は得られなかった。
- 47) 87 を Florisil カラムにより精製すると純粋な 87 が 75% の単離収率で得られる。一般にビニルスタナンは不安定であり、カラム中でも分解する可能性があり、必要な場合以外は精製を行なわなかった。

- 48 a) E.J. Corey, P. Ulrich and J.M. Fitzpatrick, J. Am. Chem. Soc., 98, 222(1976).
- b) D. Seyferth and L.G. Vaughan, J. Organometal. Chem., 1, 138 (1963).
- 49) E:をさらに高めるために87に Bu_3SnH と触媒量の AIBN を加え加熱したが、その比には変化はみられなかった。(文献39参照)。
- 50 a) R.H. Shapiro, Organic Reaction, 23, 405(1976).
- b) E.V. Dehmlow and M. Lissel, Justus Liebigs Ann. Chem., 1(1980).
- 51) 小林正紀, 石田俊彦, 有機合成化学協会誌, 38, 1142(1980).
- 52 a) T.L. Jacobs, Organic Reactions, 5, 1(1949).
- b) E.V. Dehmlow and M. Lissel, Justus Liebigs Ann. Chem., 1(1980).
- 53) M.J. Robins, J.S. Wilson and F. Hansske, J. Am. Chem. Soc., 105 (12), 4059(1983)およびその引用文献。
- 54) I.M. Downie, J.B. Lee and M.F.S. Matough, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1968, 1350.
- 55) K. Shimoji, Y. Arai and M. Hayashi, Chemistry Lett., 1978, 1375.
- 56 a) D. Seyferth, R.L. Lambert Jr. and M. Massol, J. Organometal. Chem., 88, 255(1975).
- b) D. Seyferth and R.L. Lambert Jr., *ibid.*, 88, 287(1975).
- c) T. Kauffmann, R. Kriegesmann and A. Woltermann, Angew. Chem. Intern. Ed. Engl., 16, 862(1977).
- 57 a) K.B. Sharpless, M.A. Umbreit, M.T. Nieh and T.C. Flood, J. Am. Chem. Soc., 94, 6538(1972).
- b) T. Mukaiyama, T. Sato and J. Hanna, Chemistry Lett., 1041(1973).
- c) J.E. McMurry and M.P. Fleming, J. Am. Chem. Soc., 96, 4708 (1974).
- d) D.H.R. Barton, F.S. Guziec and I. Shahak, J. Chem. Soc. Perkin I, 1974(1974).

- 58) G. Kobrich, Ang. Chem. Intern. Ed. Engl., 6, 41(1967).
- 59) 野崎一, 向山光昭, 山本尚 共編「有機合成の新反応剤」, 化学同人, 1982, P.162
に山本嘉則氏により本反応のメカニズムが述べられている。
- 60) α -ハロアルキルスタナンによる分子内カップリング反応および α, β -不飽和アルデヒド
からの α -ハロアルキルスタナンの合成について検討している(文献37参照)。
- 61) M. Shibasaki, Y. Torisawa and S. Ikegami, Tetrahedron Lett.,
24, 3493(1983).
- 62 a) J.E. McMurry and M.P. Fleming, J. Org. Chem., 41, 896(1976).
b) J.E. McMurry and K.L. Kees, ibid., 42, 2655(1977).
c) J.E. McMurry, M.P. Fleming, K.L. Kees and L.R. Krepski, J. Org.
Chem., 43, 3255(1978).
- 63) E.J. Corey, R.L. Danheiser and S. Chandrasekaran, J. Org. Chem.,
41, 260(1976).
- 64) 副生成物として若干のミス-ジオールも含まれている。
- 65 a) P.E. Sonnet, J. Org. Chem., 43, 1841(1978).
b) Idem, ibid., 45, 154(1980)..
- 66) E.J. Corey, T.K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker and N.M.
Weinshenker, J. Am. Chem. Soc., 92, 397(1970).
- 67) L. Lombardo, Tetrahedron Lett., 23, 4293(1982).
- 68) G.L. Bundy, Tetrahedron Lett., 1957(1975).
- 69) R.A. Johnson and E.G. Nidy, J. Org. Chem. 45, 3802(1980).
- 70) 副生成物としての若干の $\Delta^{4(5)}$ -異性体も含まれている。
- 71) J.R. Parikh and W.E. Doering, J. Am. Chem. Soc., 89, 5505(1967).
- 72) T.A. Hase and L. Lahtinen, Synthetic Commun., 8, 573(1978)および
その引用文献。
- 73) Upjohnの研究陣は著者らと同様の観点から研究を展開し、ごく最近141の合成
に成功したことを報告している。J. C. Sih and D. R. Gruber, J. Org. Chem., 47,
4919(1982).

- 74) 文献⁷³⁾に同様の結果が報告されており、11-位に遊離の*酸基があることを支持している。
- 75) Wittig反応の生成物をカルボン酸のまま取扱うとTLCアナリシスが十分に行なえず転位体と通常の生成物が全く同スポットになることがある。CoreyらはこのためにTBDMS基の転位に気付かなかった可能性が考えられる。
- 76 a) D.P. Reynolds, R.F. Newton and S.M. Roberts, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1150(1970).
 b) S.S. Jones and C.B. Reese, J. Chem. soc. Perkin I, 2762.
 c) F. Franke and R.D. Guthrie, Aust. J. Chem., 31, 1285(1978).
 d) M. Shibasaki, A. Nishida and S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 3061(1980).
- 77) W.P. Schneider, G.L. Bundy, F.H. Lincoln, E.G. Daniels and J.E. Pike, J. Am. Chem. Soc., 99, 1222(1977).
- 78) 生物活性の試験は帝人(株),生物医学研究所 薬理研究室で行なった。
- 79 a) Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 1865(1979).
 b) Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) in press 1983.
- 80) Δ^7 -異性体(C)においては7-位オレフィニックプロトンH_Bが ω -鎖のオレフィンと同じ δ 5.60(m)に観察されている。J.C. Sih and D.R. Graber, Synthesis of (6R)-and (6S)- Δ^7 -PGI₁: Nonidentity with the proposed Arachidonic Acid Metabolite, in "Prostacyclin" edited by J.R.Vane and S. Bergström, Raven Press.



- 81) 山本嘉則, 成田吉徳, 「有機金属化学」丸善, (1983).