C-ヌクレオシドの合成

— 天然物の変換および糖類の利用 —

佐藤 恒夫*・野依 良治*

Synthesis of C-Nucleosides.

— Using the Naturally Occurring Derivatives and Sugars. —

Tsuneo SATO* and Ryoji NOYORI*

Methodologies for C-nucleoside synthesis are classified into three types: (1) chemical transformation of naturally occurring C-nucleosides, (2) elaboration of nitrogen heterocycles onto carbohydrate structures, (3) synthesis starting from non-carbohydrate precursors. This article reviews the synthesis of types 1 and 2.

1. はじめに

1959年に Cohn により *t*-RNA からプソイドウリジン¹⁾が単離された²⁾。1のように糖部分と塩基部分が炭素-炭素結合で結ばれている異常構造をもつヌクレオシドを通常の *N*-グルコシル化合物と区別するために C-ヌクレオシドという。これまでに天然から 1~8 のような各種 C-ヌクレオシドが見出されている。C-ヌクレオシドはその特異な構造から明らかなように、加水分解や酵素による分解を受け難く、したがってそれらの多くは興味ある生理活性を示す³⁾。ホルマイシン²⁾ (*Norcardia interforma* から単離)、ホルマイシン B³⁾ (*Norcardia interforma* および *Streptomyces lavendulae* から単離)、ミニマイシン⁸⁾ (種々の *Streptomyces* 種から単離) は抗ウイルス性と抗腫瘍性を示すし、ショウドマイシン⁵⁾ (*Streptomyces showdoensis* から単離) は抗腫瘍性と抗バクテリア性を示す。*Streptomyces candidus* より単離されたピラゾマイシン⁶⁾ は抗ウイルス性を示す。最近になりピラゾマイシンの立体異性体であるピラゾマイシン B⁹⁾ やプソイドウリジンの *N*-1 メチル体である¹⁰⁾の単離も報告されている。これら天然の C-ヌクレオシドの顕著な生理活性が駆動力となり、これまでに天然物のみならずその類縁体の合成が盛んに行われてきた¹¹⁾。

* 名古屋大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science,
Nagoya University ()

これまでに報告された C-ヌクレオシドの合成法は、方法論的につぎの三つに大別される。(1) 天然から容易に得られる C-ヌクレオシドを化学的に変換して目的

物を得る方法。(2) 糖誘導体、とくに D-リボースの 1 位に含窒素複素環を導入する方法。(3) 糖誘導体を用いないでまったく人工的に合成する方法。本総説では、このうち第一番目と第二番目の合成法について述べる。第三番目の方法については次号に譲りたい。

2. 天然 C-ヌクレオシドの化学的変換による合成法

C-ヌクレオシドの化学発展の初期の段階では、天然 C-ヌクレオシド間の変換が、構造決定の一つの手段として行われてきた。たとえば、ホルマイシン 2 からオキソホルマイシン 4 への変換¹²⁾、ミニマイシン 8 からプソイドウリジン 1 への変換¹³⁾、プソイドウリジン 1 からプソイドシチジン 7 への変換¹⁴⁾、ホルマイシン B 3 からホルマイシン 2 への変換¹⁵⁾、などがそれである。さらに

Fig. 1

積極的に天然から比較的多量に入手可能な C-ヌクレオシドを用いて、それらの糖部分や塩基部分の修飾が行われるようになった。以下プソイドウリジン、ホルマイシンおよびショウドマイシンを出発原料とする方法について記す。

2.1. プソイドウリジンの修飾法¹⁷⁾ 渡辺らは独自に開発した複素環相互変換法¹⁸⁾を用いて、非常に有効にプソイドウリジン 1 を修飾することに成功した(1 図)¹⁹⁾。この方法により、2-チオプソイドウリジン 11 や白血病に著しい効果があるといわれている²⁰⁾ プソイドイソシチジン 12 が 1 から簡単に合成できるようになった²¹⁾。この方法と (1) 式²²⁾ や (2) 式²³⁾ のような従来から用いられている糖部分修飾法を併用することにより糖部分として 2'-デオキシリボフラノースやアラビノフラノースをもついろいろなピリミジン C-ヌクレオシドが合成さ

れた。プソイドウリジンから 6-アザプソイドウリジン 13 への変換も行われている ((3) 式)²⁴⁾。

R = 2,3,5-trimethyldioxolanon-2-yl

Fig. 2

2.2. ホルマイシンの修飾法 2.1 で述べた方法を用いて, 2 から 2'-デオキシホルマイシン **14** や 3'-デオキシホルマイシン **15** などが合成された (2 図)²⁵⁾。さらに 7 位のアミノ基を塩素, 臭素, メチルチオ, メチルアミノ基などに変換した **16**²⁶⁾ やシクロヌクレオシド **17**, **18**²⁷⁾ も合成されている²⁸⁾。

2.3. ショウドマイシンの修飾法 ショウドマイシン **5** をアセトニド化して **19** とした後, 5'-デオキシ-5'-ハロゲノショウドマイシン **20** に変換されている ((4) 式)²⁹⁾。さらに **19** からアンヒドロ体 **21** が合成された³⁰⁾。

3. 糖誘導体の 1 位に含窒素複素環を導入する C-ヌクレオシドの合成法

第二番目の方法は, さらに二つの手法に分けられる。

(a) 糖誘導体 (通常はハロゲン糖) と含窒素複素環と

の直接縮合反応を利用する方法, および (b) D-リボースの 1 位に種々の官能基をもった糖を出発物質として, その官能基を足がかりにして複素環を形成する方法である。以下天然 C-ヌクレオシドの合成を中心に, これらについて述べる。

3.1. 直接縮合反応を利用する C-ヌクレオシドの合成法

3.1.1. プソイドウリジンおよびその類縁体の合成

2,4-ジアルコキシピリミジンの 5-リチウム誘導体に低温で 2,4:3,5-ジアルキリデン-D-リボースか 2,3,5-トリ-O-アシル-D-リボフラノシルクロリドを反応させ, 酸性で脱保護し, さらに必要に応じそのほかの後処理をするとプソイドウリジンが得られる。(5) 式には Shapiro らによる方法を示した³¹⁾。いずれの場合にも立体異性体やリボピラノシル体が副生し, 目的物の合成収率は 2%

から 20% 程度である。(6) 式に示したようにヌクレオシド化学において適用範囲の広い 1,2-トランス則を応用し, 立体特異的にプソイドウリジンが合成された³²⁾。

Fig. 3

新しい光転位反応が利用されていて興味深い。Shapiroらと同様の方法を用いて、プソイドウリジンの1-デアザ体^{22³³}と1,3-ジデアザ体^{23³⁴}が合成され、その生理活性が検討されている。

3.1.2. プソイドシチジンの合成 3.1.1.で述べた方法を用いてDavidらによりプソイドシチジン7が合成された((7)式)^{35,36}。

3.2. 1位の官能基を利用するC-ヌクレオシドの合成法 C-ヌクレオシドの合成法としては上述の方法よりも一般性が高く、収率もかなりよいので、最近発表されるC-ヌクレオシド合成法はこの方法によるものが多い。

3.2.1. プソイドウリジンとプソイドシチジンおよびそれらの類縁体の合成 渡辺らはD-リボースを出発原料とするピリミジンC-ヌクレオシドの有効な合成法を確立した(3図)³⁷。D-リボースをアセトニド化、ついでトリチル化して得られる24をWittig反応して酢酸エチル誘導体25に導いた。25をホルミル化した後、ヨウ化メチルで処理しエノールエーテル26に変換した。

26を尿素と反応させた後、酸を用いて脱保護するとプソイドウリジンとそのα異性体が得られる。同様にチオ尿素を用いて行くと11が、グアニンを環化剤として用いると12が得られる。12の立体異性体は、酸で処理することにより、熱力学的により安定な12に変換される。このような合成法で注意しなければならないことは、一般に25のタイプの化合物は、たとえ立体化学的に純粋なものを用いても(8)式のように塩基性条件下でエピ化を起し、熱力学的により安定なα体を主生成物として与えることである³⁸。アセトニトリル誘導体27を用いて、3図と同様な操作を施すことにより、プソイドシチジン誘導体28, 29, 30が合成された(4図)³⁹。さらに24から誘導されるハロゲノ糖31に種々の炭素陰イオンを作用させ、いろいろなプソイドウリジン類縁体が合成されている((9)式⁴⁰, (10)式⁴¹)。

3.2.2. ホルマイシン, ホルマイシンB, オキソホルマイシンの合成

3.2.2.1. ホルマイシンの合成 5図にはKalvodaによるホルマイシンの合成を示した⁴²。D-リボースから

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

立体特異的に合成されるニトリル **32** を酸塩化物 **33** に変換した後、シアン化水素存在下、ホスホラン **34** と反応させ Z 型の二重結合をもった α, β -不飽和エステル **35** にした。**35** にジアゾアセトニトリルを働かせてピラゾール環を形成した後、*t*-ブチル基を除去して **36** を合成した。**36** を Curtius 反応させた後、脱保護、ヘテロ環形成を行うと **37** が生成する。**37** のベンジル基をメタノール中でナトリウムメトキシドを用いて除去するとホルマイシン **2** が得られる。ここで、**35** にジアゾアセトニトリルのかわりにジアゾ酢酸エチルを用いると、ホルマイシン **B 3** が得られる ((11)式)。

3.2.2.2. オキソホルマイシンの合成 **32** を数段階でジアゾ化合物 **37** に変換した後、アセチレンジカルボン酸メチルと 1,3-双極子付加させてピラゾール誘導体 **38** を合成した。**38** に対して加アンモニア分解、加ヒドラジン分解、ニトロソ化を順次行い、アシルアジド **39** に導いた後、Curtius 転位を行い **40** を合成した。**40** のベンジル基を液体アンモニア中、ナトリウムを用いて除去してオキソホルマイシン **4** を得た (6図)⁴³⁾。この方法の key step は、ジアゾメタン誘導体 **37** とアセチレンジカルボン酸エステルとを反応させピラゾール環形成を行うところと、つぎにアシルアジドカルボアジド **39** を

Curtius 転位させピラゾール [4,3-*d*] ピリミジン環を形成させるところである。

3.2.2.3. ホルマイシン B の合成 先ほど述べたオキソホルマイシンの合成方法とほぼ同様な手法を用いて Goodman らによりホルマイシン **B 3** が合成された (7図)⁴⁴⁾。

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

3.2.3. ショウドマイシンおよびその類縁体の合成

2,3,5-トリ-O-ベンズイル-β-D-リボフラノシルブロミドと1,3,5-トリメトキシベンゼンから容易に合成される41をオゾン分解してケトエステル42に変換した。42をWittig反応してマレイン酸エステル43に導いた。43を酸無水物44にした後、加アンモニア分解、ヘテロ環形成反応、ついで酸性条件下でのアセチル基の除去を行ってショウドマイシン5に導いた(8図)⁴⁵⁾。9図に示したように、Moffattらは、独自に開発したマレイミド合成法を用いてショウドマイシン5を合成した⁴⁶⁾。32から数段階で、1位にホルミル基をもつ化合物と合成化学的に等価な45を結晶として得た⁴⁷⁾。45をSormらのショウドマイシン合成の重要中間体42に相当するケトエ

ステル **46** に導いた後、カルバモイルメチレントリフェニルホスホランと Wittig 反応すると、一挙にマレイミド環が生成し **47** が得られる。**47** のベンジル基を三塩化ホウ素を用いて除去してショウドマイシン **5** を得た。また **46** にホスホラン **48** を働かせることにより 3-メチルショウドマイシン **49** が合成された⁴⁸⁾。Igarashi ら⁴⁹⁾ により、炭素-14 標識ショウドマイシン **51** がホスホラン **50** を用いて合成された。またショウドマイシンの大量合成を目ざした比較的短いステップでの合成法も報告されている(10図)⁵⁰⁾。**32** を **52** に変換した後、ホルマイシン合成の際に使用された方法を用いて **53** を合成した。硫酸-酢酸-無水酢酸を用いてマレイミド環を形成

すると **54** が得られる。**54** を酸性条件下で脱保護するとショウドマイシン **5** が得られる。Buchanan らは、11図のように彼らがこれまでに合成研究を行ってきたアセチレン糖を出発原料として用い、ショウドマイシン **5** を合成した⁵¹⁾。D-リボースから比較的容易に得られる **55**⁵²⁾ に Heck 反応⁵³⁾ を行い **56** とした後、Sorm らと同様な方法によりショウドマイシン **5** を合成した。

最近、Tronchet らは興味のあるショウドマイシン類縁体の合成法を報告した((12)式)⁵⁴⁾。アルデヒド **57** とホスホラン **58** を Wittig 反応させると **59** と **60** が得られる。ここで得られた **59** は抗がん性を示すことが報告されている。

Fig. 10

Fig. 11

3.2.4. ピラゾマイシンの合成 12図はショウドマイシン合成の中間体 42 を用いるピラゾマイシンの合成法である⁵⁵⁾。42 をヒドラゾン 61 に変換した後、Farkas らの開発した方法⁵⁶⁾ を用いて環化し、4-ヒドロキシピラゾール 62 を得た。62 のエステル部をアミドに変換した後、水素添加によりベンジル基を除いてピラゾマイシン 6 を合成した。61 のタイプのヒドラゾンの 4-ヒドロキシピラゾールへの環化は、比較的困難な場合が多い。この点を克服するために Weigele らはジアゾ交換反応を key step とするピラゾマイシンの合成を報告した

(13図)⁵⁷⁾。D-リボースをアセトニド化して得られる 63 を *p*-ニトロベンゾイル化し、ついで臭化水素と処理すると β -ブロミド 64 が得られる。64 をアセトンジカルボン酸エチルのカリウム塩と SN2 反応させ 65 に変換した。65 を水素化ナトリウムでまずナトリウムエノラートに変換し、ついで *p*-トルエンスルホニルアジドでジアゾ化してピラゾリノン誘導体 66 を得た。ついで 66 の四級エトキシカルボニル基を除去して 4-ヒドロキシピラゾール 67 にした後、加アンモニア分解を行うと 68 が得られる。この際、苛酷な条件 (95 から 100 °C, 12 時

間)を用いると、C-1'位でエピ化が起き68が得られるが、穏和な条件(95℃, 3時間)ではもとの立体化学が保持され、68の立体異性体(α体)を与える。68のイソプロピリデン基を酸を用いて除去するとピラゾマイシン6が得られる。

3.2.5. ミニマイシンの合成 最近、ミニマイシンの合成が Weigle らにより達成された(14図)⁵⁸⁾。これによりすべての天然 C-ヌクレオシドが人工的に合成さ

れたことになる。渡辺らがプソイドシチジン合成に用いた27をビス(ジメチルアミノ)-*t*-ブトキシメタンで処理してジメチルアミノメチレン体69に変換した。27から69への変換の際にアノマー炭素でかなりエピ化している。中間に73が生成するためである((8)式参照)。69をヒドロキシアミンと反応させアミノイソキサゾール70にした後、水素添加と、穏和な酸性加水分解を行うと71が生成する。71を触媒量の水素化カリウム存在下、

Fig. 14

N,N -カルボニルジイミダゾールと反応させると1,3-オキサジン72とそのα異性体混合物が得られる(α:β=2:3)。この段階でα体とβ体はクロマトグラフィーを用いて分離できる。72の保護基を酸性条件下で除くとミニマイシン8が得られる。

4. 人工類縁体の合成

以上、C-ヌクレオシド合成に関する話題のなかから、天然 C-ヌクレオシドの合成を中心に紹介した。なお現在までに有効な生理活性の発現を目ざして各種類縁体の合成研究も非常に活発に行われてきたが、紙面の都合上、大部分割愛させて頂き、以下に構造式と引用文献のみを示すこととする。

(昭和55年1月25日受理)

a. フラン誘導体

b. ピロール誘導体

X=H, Y= CH_3 ,
Z= COCH_3 ⁶¹⁾
X= CH_3 , Y= COOH ,
Z= COOCH_3 ⁶²⁾

X= CH_3 , Y=H, Z= COOC_2H_5 ⁶³⁾
X=H, Y= CH_3 , Z= COOC_2H_5 ⁶⁴⁾

c. ピラゾール誘導体

X=CONH₂, Y=H⁽⁶⁵⁾
 X=COOCH₃, Y=H⁽⁶⁶⁾
 X=C₆H₅, Y=H⁽⁶⁷⁾

X=H, Y=OH⁽⁶⁸⁾
 X=OH, Y=H⁽⁶⁹⁾

X=p-NO₂C₆H₄,
 Y=H⁽⁷⁰⁾
 X=p-NO₂C₆H₄,
 Y=C₆H₄⁽⁷¹⁾

d. イミダゾール誘導体

e. オキサゾール誘導体

X=CONH₂⁽⁷⁸⁾
 X=NH₂⁽⁷⁹⁾

X=NH₂⁽⁸⁰⁾
 X=C₆H₄-p-NO₂⁽⁸¹⁾

X=OCH₃, Y=COOCH₃⁽⁸²⁾
 X=OCH₂C₆H₅, Y=C₆H₅⁽⁸³⁾
 X=NH₂, Y=C₆H₅⁽⁸⁴⁾

f. チアゾール誘導体

g. イミダゾリジン誘導体

X=NH⁽⁹⁴⁾
 X=O⁽⁹⁵⁾

h. オキサゾリン, ピラゾリン, イミダゾリン誘導体

j. オキサジアゾール, オキサジアゾリン誘導体

k. テトラゾール誘導体

i. トリアゾール誘導体

l. 5-ペンタフラノシルピラゾール [3,4-d]
ピリミジン誘導体

X=H, Y=OH¹¹⁹⁾
X=OH, Y=H¹¹⁹⁾
X=Y=H¹¹⁹⁾

X=H, Y=OH¹²⁰⁾
X=OH, Y=H¹²⁰⁾

m. 2-β-D-ペンタフラノシルアデニン

n. 8-β-D-ペンタフラノシルアデニン誘導体

X=Y=H, Z=OH¹²²⁾
X=Y=H, Z=NH₂¹²²⁾
X=OH, Y=H, Z=NH₂¹²³⁾

o. トリアジン誘導体

X=OH¹²⁷⁾
X=NH₂¹²⁷⁾

X=O¹²⁸⁾
X=S¹²⁹⁾

p. その他

X=Y=H, Z=NH₂¹³⁵⁾
X=H, Y=OH, Z=NH₂¹³⁵⁾
X=Y=H, Z=OH¹³⁵⁾
X=H, Y=OH, Z=OH¹³⁵⁾

文 献

- 1) W.E. Cohn, *Biochim. Biophys. Acta*, **32**, 569 (1959); *J. Biol. Chem.*, **235**, 1488 (1960)
- 2) [総説]: E. Goldwasser, R.L. Heinrikson, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, **5**, 399 (1966); R.W. Chambers, *ibid.*, **5**, 349 (1966); T.K. Bradshaw, D.W. Hutchinson, *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, 43
- 3) [総説] R.J. Suhadolnik, "Nucleoside Antibiotics", p. 354 (1976) Wiley-Interscience; P. Roy-Burman, "Analogues of Nucleic Acid Components" 1970 Springer-Verlag; K. Gerzon, D.C. Delong, J.C. Cline, *Pure Appl. Chem.*, **28**, 489 (1971); S. Nakamura, H. Kondo, *Heterocycles*, **8**, 583 (1977)
- 4) R.H. Williams, K. Gerzon, M. Hoehn, D.C. Delong, *158th National Meeting, American Chemical Society, New York, 1969*, Abstract, Micr. 38
- 5) M. Hori, E. Ito, T. Takida, G. Koyama, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **17**, 96 (1964)
- 6) S. Aizawa, T. Takida, N. Otaka, H. Yonehana, K. Isono, N. Igarashi, S. Suzuki, *Agr. Biol. Chem.*, **29**, 375 (1965); G. Koyama, H.

- Umezawa, *J. Antibiotics*, **18**, 175 (1965)
- 7) T. Haneishi, T. Okazaki, T. Hata, C. Tamura, M. Nomura, A. Naito, I. Seki, M. Arai, *ibid.*, **24**, 797 (1971); Y. Kusakabe, J. Nagatsu, M. Shibuya, O. Kawaguchi, C. Hirose, S. Shiratori, *ibid.*, **25**, 44 (1972)
- 8) H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka, Y. Tanaka, *ibid.*, **17**, 148 (1964); S. Matsuura, O. Shiratori, K. Katagiri, *ibid.*, **17**, 234 (1964)
- 9) G. E. Gutowsky, M. Chaney, H. D. Jones, R. L. Hamill, F. A. Davis, R. D. Miller, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **51**, 312 (1973)
- 10) A. D. Argoudelis, S. A. Mizesak, *J. Antibiotics*, **29**, 818 (1976)
- 11) [総説] L. Goodman, "Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry" (P. O. P. Tso ed.), Vol. 1, p. 93 (1974) Academic Press; G. D. Daves, Jr., C. C. Cheng, *Prog. Med. Chem.*, **13**, 303 (1976); S. Hanessian, A. G. Pernet, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **33**, 111 (1976); S. D. Gero, J. Cleophax, D. Mercier, A. Olesker, (H. S. El Khadem ed.), "Synthetic Methods for Carbohydrates", 64 (1976), American Chemical Society; 水野義久(光延旺洋・畑 辻明共著), "ヌクレオシド・ヌクレオチドの合成", 合成化学シリーズ, p. 16 (1977) 丸善; 佐藤恒夫, 野依良治, 化学, **33**, 74 (1978); K. Galankiewicz, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1978**, 723
- 12) M. Ishizuka, T. Sawa, G. Koyama, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **21**, 1 (1968)
- 13) K. Sasaki, Y. Kusakabe, S. Esumi, *ibid.*, **25**, 151 (1972)
- 14) A. M. Michelson, W. E. Cohn, *Biochem.*, **1**, 490 (1962)
- 15) R. A. Long, A. F. Lewis, R. K. Robins, L. B. Townsend, *J. Chem. Soc., C*, **1971**, 2443
- 16) R. A. Earl, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 694 (1977); U. Reichman, K. Hirota, C. K. Chu, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Antibiotics*, **30**, 129 (1977)
- 17) 最近総説が発表された。D. S. Wise, R. A. Earl, L. B. Townsend, "Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides", (R. E. Harmon, R. K. Robins, L. B. Townsend ed.), p. 109 (1978), Academic Press
- 18) K. Hirota, Y. Kitada, S. Senda, M. J. Halat, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4423 (1979); W. K. Chung, C. K. Chu, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **44**, 3982 (1979)
- 19) K. Hirota, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 537 (1977); *J. Org. Chem.*, **43**, 1193 (1978)
- 20) J. H. Burchenal, K. Ciovacco, K. Kalahar, T. O'Toole, R. Kiefner, M. D. Dowling, C. K. Chu, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *Cancer Res.*, **36**, 1520 (1976)
- 21) 1 から 12 の他の合成方法。菱沼 稔, 小熊 武, 森谷信夫, 日特開 昭 53-108982
- 22) U. Reichman, C. K. Chu, I. Wempen, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 933 (1976); C. K. Chu, U. Reichman, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, **21**, 96 (1978)
- 23) C. K. Chu, U. Reichman, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1119 (1977); M. J. Robins, W. H. Muhn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 677
- 24) M. Bobek, J. Farkas, F. Sorm, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1543; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 1690 (1968)
- 25) T. C. Jain, A. F. Russell, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **38**, 3179 (1973); M. J. Robins, J. R. McCarthy, Jr., R. A. Jones, R. Mengel, *Can. J. Chem.*, **51**, 1313 (1973); T. C. Jain, I. D. Jenkins, A. F. Russell, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **39**, 30 (1974); R. Mengel, J. -H. Seifert, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4203
- 26) S. Watanabe, G. Matsushashi, S. Fukatsu, M. Murase, G. Koyama, K. Maeda, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **19**, 93 (1966); N. Ishida, M. Homma, K. Kumagai, Y. Shimizu, S. Matsumoto, A. Izawa, *ibid.*, **20**, 49 (1967); R. A. Long, A. F. Lewis, R. K. Robins, L. B. Townsend, *J. Chem. Soc., C*, **1971**, 2443; S. M. Hecht, R. M. Bock, R. Y. Schmitz, F. Skoog, N. J. Leonard, J. L. Occolowitz, *Biochem.*, **10**, 4224 (1971); M. J. Robins, E. M. Trip, *ibid.*, **12**, 2179 (1973); L. B. Townsend, R. A. Long, J. P. McGraw, D. W. Miles, R. K. Robins, H. Eyring, *J. Org. Chem.*, **39**, 2023 (1974)
- 27) O. Makabe, M. Nakamura, S. Umezawa, *J. Antibiotics*, **28**, 492 (1975); J. Zemlicka, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5896 (1975); H. L. Chung, J. Zemlicka, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 135 (1977)
- 28) その他の例: A. F. Lewis, R. A. Long, L. W. Roti Roti, L. B. Townsend, *ibid.*, **13**, 1359 (1976); J. Zemlicka, "Nucleic Acid Chemistry" (L. B. Townsend, R. S. Tipson ed.), Wiley-Interscience, 709, **1978**; O. Makabe, A. Miyadera, M. Kinoshita, S. Umezawa, T. Takeuchi, *J. Antibiotics*, **31**, 456 (1978)
- 29) R. A. Earl, L. B. Townsend, *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides*, **5**, 305 (1978)
- 30) Y. Nakagawa, H. Kano, Y. Tsukuda, H.

- Koyama, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4105; Y. Tsukuda, Y. Nakagawa, H. Kano, T. Sato, M. Shiro, H. Koyama, *Chem. Commun.*, **1967**, 975; Y. Tsukuda, H. Koyama, *J. Chem. Soc., B*, **1970**, 1709
- 31) R. Shapiro, R. W. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3920 (1961); D. M. Brown, M. G. Burdon, R. P. Slatcher, *Chem. Commun.*, **1965**, 77; *J. Chem. Soc., C*, **1968**, 1051; W. Asburn, S. B. Binkley, *J. Org. Chem.*, **31**, 2215 (1966); Idem., *ibid.*, **33**, 140 (1968); U. Lerch, M. G. Burdon, J. G. Moffatt, *ibid.*, **36**, 1507 (1971); G. Habermehl, B. G. Christ, *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 427
- 32) J. -L. Fourrey, G. Henry, P. Jouin, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6753 (1977)
- 33) M. P. Mertes, J. Zielinski, C. Pillar, *J. Med. Chem.*, **10**, 320 (1967)
- 34) R. A. Sharma, M. Bobek, A. Block, *ibid.*, **18**, 473 (1975)
- 35) S. David, A. Lubineau, *C. R. Acad. Sci., Paris*, **275**, 331 (1972); *Carbohydr. Res.*, **29**, 15 (1973)
- 36) その他の例: R. S. Klein, M. P. Kotick, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **36**, 4113 (1971); S. Hanessian, A. G. Pernet, *Chem. Commun.*, **1971**, 755; H. Ogawa, H. Takahashi, T. Itoh, *J. Org. Chem.*, **37**, 72 (1972); H. Ohruai, H. Kuzuhara, S. Emoto, *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 1651 (1972); T. Ogawa, M. Yasui, M. Matsui, *ibid.*, **36**, 1443, 1446 (1972); T. Ogawa, A. G. Pernet, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3543; L. Kalvoda, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 1679 (1973); A. G. Pernet, T. Ogawa, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3547; A. M. Sepulchre, G. Vass, S. D. Gero, *ibid.*, **1973**, 3619; S. Hanessian, A. G. Pernet, *Can. J. Chem.*, **52**, 1280 (1974); H. Ogawa, H. Takahashi, *J. Org. Chem.*, **39**, 1374 (1974); H. Ogawa, K. Furuhashi, H. Takahashi, Y. Iitaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2782 (1978); I. Arai, G. D. Daves, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 287 (1978); *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 351 (1978)
- 37) C. K. Chu, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *ibid.*, **12**, 817 (1975); C. K. Chu, I. Wempen, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **41**, 2793 (1976)
- 38) H. Ohruai, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, S. K. Byram, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4602 (1975); H. Ohruai, S. Emoto, *J. Org. Chem.*, **42**, 1951 (1977); A. A. Akhrem, E. I. Kvasnyuk, I. A. Mikhailopulo, T. I. Prikoto, *Zh. Obschch. Khim.*, **47**, 1206 (1977); T. Takamoto, H. Omi, T. Matsuzaki, R. Sudoh, *Carbohydr. Res.*, **60**, 97 (1978)
- 39) C. K. Chu, U. Reichman, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **42**, 711 (1977)
- 40) H. Ohruai, J. J. Fox, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1951
- 41) S. Y. -K. Tam, F. G. De Las Heras, R. S. Klein, J. J. Fox, *ibid.*, **1975**, 3271
- 42) L. Kalvoda, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **43**, 1431 (1978)
- 43) M. Bobek, J. Farkas, F. Sorm, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4611; J. Farkas, F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **37**, 2798 (1972)
- 44) E. M. Acton, K. J. Ryan, D. W. Henry, L. Goodman, *Chem. Commun.*, **1971**, 986
- 45) L. Kalvoda, J. Farkas, F. Sorm, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2297
- 46) G. Trummelitz, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **38**, 1841 (1973)
- 47) H. P. Albrecht, D. B. Repke, J. G. Moffatt, *ibid.*, **38**, 1836 (1973)
- 48) G. Trummelitz, D. B. Repke, J. G. Moffatt, *ibid.*, **40**, 3352 (1975)
- 49) H. Minato, Y. Katsuyama, T. Nagasaki, J. Irisawa, K. Igarashi, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **14**, 455 (1978)
- 50) L. Kalvoda, *J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides*, **3**, 47 (1976)
- 51) J. G. Buchanan, A. R. Edger, M. J. Power, C. T. Shanks, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 225
- 52) J. G. Buchanan, A. R. Edger, M. J. Power, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 346; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1943
- 53) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2712 (1972); J. G. Buchanan, A. R. Edger, M. J. Power, P. D. Theaker, *Carbohydr. Res.*, **38**, C22 (1974); J. G. Buchanan, A. D. Dunn, A. R. Edger, *ibid.*, **36**, C5 (1974); J. G. Buchanan, A. R. Edger, M. J. Power, G. C. Williams, *ibid.*, **45**, 312 (1975); *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 501; J. G. Buchanan, A. D. Dunn, A. R. Edger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1191
- 54) J. M. J. Tronchet, B. Gentile, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 977 (1979)
- 55) J. Farkas, Z. Flegelova, F. Sorm, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2279
- 56) J. Farkas, Z. Flegelova, *ibid.*, **1971**, 1591
- 57) S. De Bernardo, M. Weigele, *J. Org. Chem.*, **41**, 287 (1976)
- 58) S. De Bernardo, M. Weigele, *ibid.*, **42**, 109 (1977)
- 59) A. G. Sánchez, M. L. Artiguez, A. R. Roldán, F. G. González, *Ann. Quimica*, **23**, 1077 (1968); A. G. Sánchez, A. R. Roldán, *Carbo-*

- hydr. Res.*, **22**, 53 (1972)
- 60) J. M. J. Tronchet, O. R. Martin, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 945 (1976)
- 61) A. G. Sánchez, M. G. Guillén, *Carbohydr. Res.*, **3**, 486 (1967); N. S. Bhacca, *ibid.*, **11**, 432 (1969)
- 62) A. G. Sánchez, M. G. Guillén, E. P. Ramos, A. C. Ventulá, *ibid.*, **35**, 39 (1974)
- 63) F. G. González, J. Fernandez-Bolaños, G. M. J. de la Plata, N. L. Partida, I. R. Ramirez, *Ann. Química*, **74**, 1281 (1978)
- 64) F. G. González, J. Fernandez-Bolaños, J. G. Perez, *ibid.*, **72**, 855 (1976)
- 65) H. J. Albrecht, D. B. Repke, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **39**, 2176 (1974); F. G. De Las Heras, S. Y. -K. Tam, R. S. Klein, J. J. Fox, *ibid.*, **41**, 84 (1976)
- 66) J. G. Buchanan, A. R. Edger, M. J. Power, G. C. Williams, *Carbohydr. Res.*, **55**, 225 (1977)
- 67) K. Arakawa, T. Miyasaka, N. Hamamichi, *Chem. Lett.*, **1974**, 1305; *ibid.*, **1976**, 1119; G. Alonso, M. T. Garcia-Lopez, G. Garcia-Muñoz, R. Madroñero, *Ann. Química*, **72**, 987 (1976)
- 68) J. G. Buchanan, A. D. Dunn, A. R. Edger, R. J. Hutchison, M. J. Power, G. C. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1786
- 69) J. G. Buchanan, M. E. Chacón-Fuertes, R. H. Wightman, *ibid.*, **1979**, 244
- 70) J. M. J. Tronchet, M. F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 2121 (1972)
- 71) J. M. J. Tronchet, M. F. Perret, *ibid.*, **53**, 648 (1970); J. M. J. Tronchet, M. F. Perret, *ibid.*, **54**, 683 (1971); J. M. J. Tronchet, B. Baehler, N. Le-Hong, P. F. Livio, *ibid.*, **54**, 921 (1971)
- 72) A. F. Lewis, R. A. Long, L. W. Roti Roti, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 1359 (1976)
- 73) A. González, A. Llamas, M. A. Pascual, *Carbohydr. Res.*, **59**, 248 (1977)
- 74) G. Alonso, E. Garcia-Abbad, M. T. Garcia-López, M. Stud, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 81 (1979)
- 75) J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 1131 (1971)
- 76) S. Hirano, R. Yamasaki, *Carbohydr. Res.*, **43**, 377 (1975)
- 77) M. C. Teglia, R. A. Cadenas, *ibid.*, **26**, 377 (1973)
- 78) H. P. Albrecht, D. B. Repke, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **40**, 2143 (1975); J. G. Moffatt, H. P. Albrecht, G. H. Jones, D. B. Repke, G. Trummlitz, H. Ohruí, C. M. Gupta, "Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides" (R. E. Harmon, R. K. Robins, L. B. Townsend ed.), 359, **1978**, Academic Press
- 79) J. M. J. Tronchet, O. R. Martin, A. Grouiller, N. Sarda, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 833 (1979)
- 80) J. M. J. Tronchet, O. Martin, J. -B. Zumwald, N. Le-Hong, F. Perret, *ibid.*, **58**, 1735 (1975); J. M. J. Tronchet, *Biol. Med.*, **4**, 83 (1975)
- 81) J. M. J. Tronchet, A. González, J. -B. Zumwald, F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 1505 (1974)
- 82) J. M. J. Tronchet, N. Le-Hong, *Carbohydr. Res.*, **29**, 311 (1973)
- 83) J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le-Hong, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 2569 (1969); J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le-Hong, M. F. Perret, M. S. Thorndahl-Jaccard, M. J. Tronchet, J. M. Chalet, M. L. Faivre, C. Hausser, C. Sébastien, *ibid.*, **53**, 1484 (1970)
- 84) J. M. J. Tronchet, J. Poncet, *Carbohydr. Res.*, **46**, 119 (1976)
- 85) J. M. J. Tronchet, B. Baehler, A. Bonenfant, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 941 (1976)
- 86) R. H. Hall, K. Bischofberger, S. J. Eitelman, A. Jordaan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 743
- 87) S. J. Eitelman, R. H. Hall, A. Jordaan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 923
- 88) M. Fuertes, M. T. Garcia-López, G. Garcia-Muñoz, R. Madroñero, *J. Carbohydr. Nucleotides, Nucleotides*, **2**, 277 (1975); M. Fuertes, M. T. Garcia-López, G. Garcia-Muñoz, M. Stud, *J. Org. Chem.*, **41**, 4074 (1976); M. Fuertes, M. T. Garcia-López, G. Garcia-Muñoz, M. Stud, "Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides" (R. E. Harmon, R. K. Robins, L. B. Townsend ed.), 381, **1978**, Academic Press
- 89) T. Vanek, J. Farkas, J. Gut, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **44**, 1339 (1979)
- 90) T. J. Cousineau, J. A. Secrist III, *J. Org. Chem.*, **44**, 4351 (1979)
- 91) J. M. J. Tronchet, H. Eder, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1507 (1975)
- 92) J. Fernandez-Bolaños, J. F. Mota, M. A. P. de Fuentes, F. R. Sainz, *Ann. Química*, **73**, 1184 (1977); J. F. Mota, M. A. P. de Fuentes, D. G. Roper, *ibid.*, **73**, 1356 (1977); J. Fernandez-Bolaños, J. F. Mota, I. B. Perez, M. A. P. de Fuentes, *ibid.*, **74**, 336 (1978)
- 93) J. Fernandez-Bolaños, J. F. Mota, *ibid.*, **72**, 79 (1976)
- 94) J. Yoshimura, T. Sekiya, T. Iida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 1227 (1972)
- 95) J. F. Bolaños, J. V. Rubio, *Ann. Química*, **72**, 991 (1976)
- 96) J. M. J. Tronchet, S. Jaccard-Thorndahl, L. Faivre, R. Massard, *Helv. Chim. Acta*, **56**,

- 1303 (1973)
- 97) M. Iwakawa, J. Yoshimura, *Chem. Lett.*, **1974**, 519
- 98) M. Iwakawa, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 610 (1975)
- 99) J. M. J. Tronchet, M. E. Mihaly, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 1266 (1972)
- 100) J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois, M. Y. Suard, *ibid.*, **55**, 2813 (1972)
- 101) J. M. J. Tronchet, B. Gentile, J. Tronchet, *ibid.*, **58**, 1817 (1975)
- 102) J. M. J. Tronchet, E. Mihaly, M. Geoffroy, *ibid.*, **58**, 1187 (1975)
- 103) F. G. González, J. Fernández-Bolaños, J. F. Mota, M. A. Pradera de Fuentes, *Carbohydr. Res.*, **26**, 427 (1973)
- 104) M. S. Poonian, E. F. Nowoswiat, *J. Org. Chem.*, **42**, 1109 (1977); T. Huynh-Dinh, J. Igolen, E. Bisagni, J. P. Marquet, A. Civier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 761; T. Venek, J. Farkas, J. Gut, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **44**, 1334 (1979)
- 105) M. A. E. Sallam, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 183
- 106) T. Huynh-Dinh, J. Igolen, *J. Org. Chem.*, **41**, 3124 (1976); A. Rosenthal, H. H. Lee, *J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides*, **5**, 559 (1978)
- 107) D. Horton, J. -H. Tsai, *Carbohydr. Res.*, **67**, 357 (1978)
- 108) F. Nouaille, A. -M. Sepulchre, G. Lukacs, A. Kornprobst, S. Dov Gero, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 143
- 109) D. Horton, A. Liav, *Carbohydr. Res.*, **47**, 81 (1976)
- 110) H. E. Khadem, D. Horton, M. H. Meshreki, *ibid.*, **16**, 409 (1971)
- 111) D. Horton, A. Liav, S. E. Walker, *ibid.*, **28**, 201 (1973)
- 112) D. B. Repke, H. P. Albrecht, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **40**, 2481 (1975)
- 113) A. M. Seldes, E. G. Gros, I. M. E. Thiel, J. O. Deferrari, *Carbohydr. Res.*, **49**, 49 (1976)
- 114) H. E. Khadem, M. A. E. Shaban, M. A. M. Nassr, *ibid.*, **13**, 470 (1970); H. E. Khadem, *ibid.*, **23**, 103 (1972)
- 115) M. M. A. Rahman, E. S. H. E. Ashry, A. A. Abdallah, N. Rashed, *ibid.*, **73**, 103 (1979)
- 116) E. S. H. E. Ashry, R. Soliman, K. Mackaway, *ibid.*, **72**, 305 (1979)
- 117) M. Hohnjec, M. Japelj, M. Burgar, J. Kobe, *Vestn. Slov. Kem. Drus.*, **25**, 1 (1978)
- 118) A. M. Seldes, I. M. E. Thiel, J. O. Deferrari, *Carbohydr. Res.*, **39**, 47 (1975)
- 119) T. Huynh-Dinh, R. S. Sarfati, J. Igolen, J. -M. Newmann, S. Tran-Dinh, *Nouv. J. Chim.*, **2**, 357 (1978)
- 120) T. Huynh-Dinh, A. Kolb, C. Gouyette, J. Igolen, *J. Org. Chem.*, **40**, 2825 (1975)
- 121) T. Huynh-Dinh, A. Kolb, C. Gouyette, J. Igolen, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 111 (1975)
- 122) A. Kolb, C. Gouyette, H. D. Tam, J. Igolen, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2971
- 123) H. S. E. Khadem, D. L. Swartz, *Carbohydr. Res.*, **32**, C1 (1974)
- 124) H. S. E. Khadem, E. S. H. E. Ashry, *ibid.*, **32**, 339 (1974)
- 125) H. S. E. Khadem, T. D. Audichya, *J. Med. Chem.*, **18**, 438 (1975)
- 126) H. S. E. Khadem, R. Sindric, *Carbohydr. Res.*, **34**, 203 (1974)
- 127) S. Y. -K. Tam, J. -S. Hwang, F. G. De Las Heras, R. S. Klein, J. J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 1305 (1976)
- 128) C. M. Gupta, G. H. Jones, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **41**, 3000 (1976)
- 129) F. G. De Las Heras, C. K. Chu, S. Y. -K. Tam, R. S. Klein, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 175 (1976)
- 130) E. M. Acton, A. N. Fujiwara, L. Goodman, D. W. Henry, *Carbohydr. Res.*, **33**, 135 (1974)
- 131) E. M. Acton, K. J. Ryan, L. Goodman, *Chem. Commun.*, **1970**, 313
- 132) M. A. E. Sallam, *Carbohydr. Res.*, **67**, 79 (1978)
- 133) J. A. Secrist III, *J. Org. Chem.*, **43**, 2925 (1978)
- 134) J. M. J. Tronchet, B. Gentile, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 1298 (1979)
- 135) T. Huynh-Dinh, R. S. Sarfati, C. Gouyette, J. Igolen, *J. Org. Chem.*, **44**, 1028 (1979)