オキセタノシンおよび関連化合物の合成と オキセタノースの化学

西山 繁*・山村庄 亮*

Synthesis of Oxetanocin and Related Compounds and Oxetanose Chemistry

Shigeru NISHIYAMA*, Shosuke YAMAMURA*

Related to antiviral agents, nucleoside antibiotic oxetanocin-A isolated from culture broth of *Bacillus megaterium* NK 84-0218 served potent biological activities against such virus strains as HIV, HCMV and HSV. Of interest is the novel oxetanoside moiety (four-membered ring sugar) of this antibiotic which would promise developments of new antiviral agents. We describe herein total synthesis of oxetanocin-A as well as new oxetanose chemistries. Recent progress of nucleoside analogues relevant to oxetanocin-A is also included.

Key words : AM1 calculation ; Antiviral nucleoside ; HIV ; Oxetanocin ; Oxetanose ; Ring expansion reaction.

1. はじめに

エイズ, B型肝炎, ヘルペス, サイトメガロウイルスあるいは, 成人T細胞白血病など各種のウイルス性疾患が近年, 重大な問題となり, エイズのように社会問題に

まで発展するものもある。現在, これらの治療薬としてアシクロビル(ACV)(1), ガンシクロビル(2), アジドチミジン(AZT)(3)などが使用されているが, 必ずしも十分な成果が得られているとはいえない。例えば, ACVはサイトメガロウイルスには効果がなく, また最

Fig. 1

* 慶応義塾大学理工学部化学科()

* Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University ()

Table 1 Antiviral activities of oxetanocin derivatives against HSV-1, HSV-2 and HCMV.

COMPOUND	IC ₅₀ (μg/ml)		
	HSV-1*1	HSV-2*2	HCMV*3
OXT-A (4)	4.8	10	13
OXT-H (5)	>50	>50	18
OXT-X (6)	>50	>50	>50
OXT-G (7)	ND	3.5	1.0
2-amino-OXT-A (8)	ND	4.2	2.1

*1 Herpes simplex virus type 1

*2 Herpes simplex virus type 2

*3 Human cytomegalovirus

Assay : Plaque reduction assay using human fibroblastic diploid cells.

近では ACV に抵抗力を有するヘルペスウイルスも発見されている。また、AZT は抗エイズ剤として認可されているものの選択毒性が低く、必ずしも満足すべき結果は得られていない。従って、現在より優れた抗ウイルス剤の開発が強く望まれている。なかでも抗ウイルス剤としてのヌクレオシド類縁体に関する研究は枚挙にいとまがないが、これについては Matsuda の総説を参照されたい¹⁾。本稿では、筆者らのオキセタノシン-A(4)および新規四員環糖オキセタノースに関する研究を中心に述べることにする。

1986年, Shimada らは, *Bacillus megaterium* NK 84-0218 より抗ウイルス性抗生物質を単離し, オキセタノシン(4)と命名した(その後オキセタノシン-A に改称)²⁾。次いで, X線結晶解析の結果, 4は糖部分にオキセタン環を持つこれまでに例のないアデニン型ヌクレオシドであることが判明した³⁾。天然より初めて得られた四員環糖(オキセタノース)は従来の糖とは全く異なった物理的, 化学的性質を示し, そのような糖を構成糖とするオキセタノシン-A(4)およびその関連化合物の生理活性も注目された。Shimada らは, 4より微生物変換および化学変換を併用してオキセタノシン-H(5), X(6), G(7), および2-アミノ-オキセタノシン-A(8)を合成

Table 2 Antiviral activities of oxetanocin derivatives against HIV.

COMPOUND	CD ₅₀ (μ g/ml)	ED ₅₀ (μ g/ml)	S.I.*
OXT-A (4)	16	0.7	13
OXT-H (5)	165	0.8	18
OXT-X (6)	>100	>100	>50
OXT-G (7)	45	7.3	6.9
2-amino-OXT-A (8)	56	4.7	11.9

* Selectivity index (CD_{50}/ED_{50})

HIV : Human immunodeficiency virus (HTLV-III_B)

Assay : Indirect immunofluorescence assay using MT-4 cells.

し、抗 HSV、抗 HCMV 活性および抗 HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 活性を検討した。その結果を表 1⁴⁾、表 2⁵⁾ に示した。表からも明らかなように、7 は高い抗 HSV 活性を示し、また 4 および 5 はいずれも顕著な抗 HIV 活性を示すが毒性は低い。以上のように構造的、また生理活性の面からも非常に興味深いオキセタノシン-A (4) をリード化合物としてより優れた抗ウイルス剤の開発を目的とし、筆者らは応用範囲の広い一般的方法による 4 の全合成を計画した。また、同時に新しいオキセタノースの展開をも意図した。

2. 四員環糖オキセタノースの化学的性質

通常、糖と総称されるピラノースやフラノース類は鎖状構造よりヘミアセタール構造に平衡が移っており、糖化学は古くよりこの性質に基づいて研究されてきた。ところが、オキシセタノシン-Aの構成糖であるオキシセタノースは、環の歪みのため開環した鎖状構造が安定となる。従って、エリスロースやトレオースのような四炭糖がオキシセタノース構造をとったとしても容易にフラノースに変換されることになる。そこで、オキシセタノース構造を保持するためにはアノメリック水酸基の保護が必要となる。

つぎに、オキセタノシン-A 誘導体(9)のルイス酸に

Scheme 1

Scheme 2

対する安定性を検討した。即ち、スキーム2に示すように -20°C では9は安定であるが、反応温度を室温にまで上げると、オキセタン環が徐々に開環し、フラノシド(10)が生成する。また、四塩化スズの存在下、9をジシリルエーテル(11)と反応させると2種類のフラノシド(10, 12)が生成した⁴⁾。同様にオキセタノシン-Aトリベンゾエート(13)とアリルトリメチルシランを反応させるとフラノシド(14)が得られた(スキーム3参照)⁵⁾。これらの反応はいずれも不安定なオキセタン環がルイス酸

によって開環し、次いで再閉環することによりフラノシドに変換したものである。なお、反応機構については後述するが、特に14の生成はN-グリコシドよりC-グリコシドへの初めての変換反応と思われる。

3. オキセタノシン-Aの全合成

従来、ヌクレオシドの一般的合成法として1-O-アシル糖あるいは糖ハライドと、任意のヌクレオシド塩基誘導体(シリルエーテル体、水銀塩など)とのグリコシド化反応が知られており、天然型の β -グリコシドを得るためには、C-2位のアシル保護法による隣接基関与が利用されている。筆者らは、上記のグリコシド化法によるオキセタノシン-A(4)の全合成を検討した。スキーム4に逆合成を示す。フラノースやピラノースと異なりオキセタノースは構造的にかなり不安定であることが予想されるが、その化学については全く未知である。そこでグリコシドの前駆体となるオキセタノシルアセテート(15)の合成を検討することとした。

3.1. オキセタノシルアセテートの合成 一般に、天然物の光学活性体を合成するには、キラル源として安価に入手し得る糖、アミノ酸などを選択するか、あるいは

Scheme 3

Scheme 4

Scheme 5

Scheme 6

キラル試薬による不斉合成または試薬の代わりに微生物変換の手法により得られる光学活性中間体を使用する。筆者らは、D-グルコースおよび *cis*-2-ブテン-1,4-ジオールから目的とする D-オキセタノシルアセテート(15)を別途に合成することができた。特に、オキセタノースを合成する鍵反応は 1-アセチルオキセタン環の Baeyer-Villiger 酸化である。以下にその概要を示す。

D-グルコースより既知の方法に従って合成できるジベンジル体(16)を用いて、スキーム 5 に示した反応経路により、16 段階を経て目的の α -D-オキセタノシルアセテート(20)を合成した⁶⁾。特に、本合成経路における鍵反応は、水素化ナトリウムによるメシル体(17)からオキセタン環の構築と 1-アセチルオキセタン(19)から Baeyer-Villiger 酸化による 20 への変換である。いずれの場合も、高収率で目的の化合物が得られた。

他方、*cis*-2-ブテン-1,4-ジオールから出発したときには、まず Tius ら⁷⁾の方法に従い、3 段階(1. ベンジル化; 2. Sharpless 酸化; 3. Grignard 反応)を経て既知のジオール(21)を合成した。次いで、スキーム 6 に示す経路により 21 から 6 段階でメシル体(22)とそのエピマー

(17)が 3:1 の割合で得られた。次いで、22 は 17 に用いた場合と同様の手法で相当する β -D-オキセタノシルアセテート(23)に容易に誘導することができた⁶⁾。

しかし、このように合成されたオキセタノシルアセテート類(20, 23)は多段階の工程を経るため、より簡便な合成法が必要となった。ここで問題となるオキセタンの構築は、スキーム 7 に示すように DMSO-水系において相当するエポキシアルコール(25)を水酸化カリウム⁸⁾で処理することにより達成することができた。鍵反応となるエポキシアルコールの環化反応を詳細に検討してみると、エポキシドの立体によりオキセタンおよびテトラヒドロフラン成績体の比率が異なることが判った(スキーム 8 参照)。なお、トランスエポキシドの場合にはテトラヒドロフランのみが生成した。このようなエポキシドの 4-エキソおよび 5-エンド開裂の選択性を検討するために、AMI 計算によるモデル化合物における環化反応の遷移状態のエネルギーを比較した(スキーム 9)。その結果、[A]の場合には置換基効果の因子によるためか実験事実と少し異なるが、他の[B]-[D]に関しては良く一致した⁹⁾。

Scheme 7

Scheme 8

Scheme 9

Scheme 10

以上のように、オキセタノシルアセテート(20, 23)を24より6段階35%の収率で合成することができた¹⁰⁾。

つぎにこれらのオキシセタノシルアセテートを用いてグリコシド化を試みた。即ち、四塩化スズの存在下、23(あるいは20)をそれぞれ *N*-ベンゾイルアデニンのシリルエーテル体と種々の条件下で反応を試みたが、目的とする β -D-オキシセタノシルアデニン(13)は全く得られなかった(スキーム10)。この原因は、オキシセタノースの系ではフラノースやピラノースの場合と異なり、隣接基関与による6員環オキシソニウムイオン(26)が必ずしも安定でなく、むしろオキシセタン環がルイス酸により容易に開環し、続いて環拡大反応を起こすためと思われる。しかし、筆者らは、 α -D-オキシセタノシルアセテート(20)を合成する過程で、この難問を克服するヒントを得た。即ち、化合物27のシリルエーテル結合をフッ素アニオンを用いて切断したとき、スキーム11に示すように、2種類の異性体(28, 29)が得られた。従って、反応中間体

Scheme 11

として7員環オルソエステル型中間体(30)が生成したものである。以上の結果に基づき、オキセタノシン-A(4)の全合成について述べる。

3.2. オキセタノシン-Aの全合成 *cis*-2-ブテン-1, 4-ジオールから誘導された光学活性体(31)を用い、スキーム 12 に示す反応経路により目的とする β -D-オキセ

Scheme 12

タノシルアセテート(38)を14段階で合成することができた。即ち、31から2段階で2種類のアルコール体(32, 33)が得られた。この場合、32は光延反応により容易に33へ変換される。次いで、33をメシル体(34)へ誘導した後、水素化ナトリウムで閉環すると、予想されたように高収率でオキシタン(35)が生成した。さらに、35を1-アセチルオキシタン(36)へ誘導した後、2個の一級水酸基をそれぞれ異なったエステルに変換して、化合物37を合成した。37のBaeyer-Villiger酸化は定量的に目的とするアセテート(38)を与えた。なお、ここでメチルオギザリルエステル基を選んだ理由は、7員環の隣接基関与が期待できること、および反応後塩基を用いて容易に除去しうることの二点である。

最後に、38と*N*-ベンゾイルピストリメチルシリルアデニンを四塩化スズの存在下、室温で30分反応させ、次いで加水分解に付すと、オキシタノシン-A(4)が収率26%で得られた(スキーム13参照)¹¹⁾。また、副生成物としてオキシタノースからフラノースへ環拡大したフラノシルアデニン誘導体(39)が得られた。

3.3. オキシタノースの反応性について 上述のようにオキシタノシン-Aの全合成を達成することができたが、最近、オキシタノシン-Aの化学変換によって得られる

エピノルオキシタノシンがさらに強力な活性を示すことが日本化薬のグループにより見いだされた¹²⁾。そこで著者らはオキシタノースの化学をさらに発展させる意味も含めてD-エリスロオキシタノースを合成し、さらにノルオキシタノシン-Aに誘導することを試みた。相当する1-アセチルオキシタン(40)の合成はスキーム14に示すように二つの方法で達成できた。続いて、Baeyer-Villiger酸化、脱保護を行い1-*O*-アセチル- β -D-エリスロオキシタノース(41)に誘導した。41の二個の水酸基を各々エステル化し42とした。特にC-2位の水酸基にはオキシタノシン-Aの合成で利用した7員環関与[A]を期待し、エチルジメチルマロニル基を導入した。次いで、42を四塩化スズの存在下、シリルベンゾイルアデニンと反応させ、続いて保護基をベンゾイル基として単離したところ、期待されたオキシノタシルグリコシドは得られず二種類のレ-トレオフラノシド(43, 44)が生成した。著者らは、反応中間体として[B]のような開環構造を考えているが、この中間体の生成が*N*-グリコシド化の前の段階かあるいは後か、現在明らかではない¹³⁾。さらに、環拡大反応の要因となるC-4位の関与を調べるため、クロリド(45)およびベンジルエーテル(46)を合成し、アリルトリメチルシリルを用いてグリコシド化を

Scheme 13

Scheme 14

Fig. 2

Scheme 15

検討した(スキーム 15 参照)。クロリド(45)の場合には、鎖状化合物(47, 48)と共にフラノシド(49)が得られた。また、ベンジルエーテル(46)の場合にはベンジル基の脱離にともない、これまでとは異なり D-エリスロフラノシド(50, 51)が 5:1 の割合で得られた¹⁴⁾。これまでの実験結果から、オキセタノースはフラノースやピラノースの場合と大変異なり、アノメリック位だけでなく C-3 位での隣接基関与による環開裂が起こることが分かった。この反応性は、 β -ラク톤のそれに類似している。

4. オキセタノシン-A 関連物質の合成

4.1. 他のグループによるオキセタノシン-A の合成
 Niitsuma ら¹⁵⁾は四塩化スズ存在下、52 と N-ベンゾイルアデニンを縮合して得られる 53 より 10 段階を経てエ

ポキシド(54)を合成した。次いで、54 を t-ブチルリチウムで処理し、低収率(5%)ながら目的のオキセタノシルアデニン誘導体(55)を得た。さらに、55 より 5 段階でオキセタノシン-A(4)の合成に成功した(スキーム 16 参照)¹⁷⁾。

また、Norbeck らはスキーム 17 に示したようにアデノシンから 9 段階を経てジアゾケトン(56)を合成した。次いで、56 をメタノール中、光反応に付すと、収率 36% で 2 種類のオキセタノシルアデニン(57, 58)が 2:1 の割合で生成した。さらに 57 は 2 段階で 4 に変換された。

他方、Fleet ら¹⁸⁾は D-グルコースより誘導された分枝フラノーストリフレート(59)をメタノール中炭酸カリウムで処理し、縮環生成物(60)を得た。次に、60 を Huns-

Scheme 16

Scheme 17

Scheme 18

diecker の Barton 変法によりオキセタノシルクロリド (61) に変換した。一旦これをチオフェニル体として精製した後、再びクロリドとして、塩基の存在下にベンゾイルアデニンと反応させると目的とする β -グリコシド (62) およびその α -異性体 (63) が得られた。続いて、常法通り脱保護を行いオキセタノシン-A (4) および 64 を合成している (スキーム 18 参照)。なお、64 は抗ウイルス活性を示さなかった。

Just ら¹⁹⁾ は光反応によって得られる 65 をオゾン酸化後、還元、エステル化し (±)-66¹¹⁾ を合成した。続いて、著者らの方法に従って (±)-4 に誘導している。

4.2. 関連物質の合成 オキセタノシンのカーボサイクリック類縁体の合成もいくつかのグループにより報告されている。これらは不安定なオキセタノースに比較し合成的に取り扱いが容易なシクロブタンを用いており、

天然物とは作用機作が異なる可能性もあるが、大量供給も可能で、しかも顕著な活性を示すことで注目されている。

Slusarchyk ら²⁰⁾ はスキーム 19 に示したように [2+2] の付加反応によりシクロブタン (67) を合成した後、官能基変換によりトシル体 (68) へ誘導した。これを塩基の存在下にプリン誘導体と縮合した後、脱保護してカーボサイクリックオキセタノシン-G (69) を得ている。さらに、69 のノル誘導体 (70) の合成も Zahler ら²¹⁾ によって行われている (スキーム 19 参照)。Honjo ら²²⁾ は 67 から誘導されるケトンよりオキシムを経てアミン (71) とした後、塩基を組み上げる方法によって 72 を合成している。また、この方法に準じていくつかの類縁体を合成し、活性を検討している²³⁾。Narasaka ら²⁴⁾ は不斉 [2+2] 付加反応により光学活性シクロブタン (73) を構築し、官能基変換

Scheme 19

Scheme 20

Scheme 21

を経て74を合成した。これを用いて光学活性69および72を合成している。Kanekoら²⁵⁾は、75の光反応により得られる76からシクロブタン(77)へ誘導した後、カーボサイクリックオキシセタン類を合成している。

著者らは、これらのカーボサイクリック類縁体が活性を有すること²⁶⁾より代表的なシクロプロピルプリンおよびピリミジン誘導体(78, 79)を合成した²⁷⁾。これらの化合物はガンシクロビル(2)のコンホーマーの一つと類似した立体構造を有することも興味深い。また、ショードマイシン型オキシセタン C-ヌクレオシド(80)の合成²⁸⁾に成功した(スキーム21)。現在、これらの活性を検討している。

5. おわりに

オキシセタン-Aは糖部分にオキシセタン環(オキシセタノースと総称)をもつ新規ヌクレオシドで、その構造はX線結晶解析により決定された。X線でないと、4員環糖の存在はなかなか信用してもらえなかったと聞いている。勿論、ピラノースやフラノースがあれば、4員環糖が存在しても不思議ではないが、実際にオキシセタン-Aが発見されるまでは誰も考えたことがなかった。その点で、個性の強い新規天然物の発見は我々に大きなインパクトを与えてくれる。

本稿では、オキシセタンおよび関連化合物の合成とオキシセタノースの化学的性質について筆者らの研究を中心に述べたが、さらに生理作用と合成の両面から、D-オキシセタン C-ヌクレオシドの合成やオキシセタン環上での化学修飾も興味深い研究テーマである。将来、オキ

セタン-Aをリード化合物として、より優れた抗ウイルス剤の開発と新規オキシセタノースの化学の新展開を期待したい。

本研究は、滝田智久、加藤国基両氏(日本化薬総合研究所)との共同研究である。ここに記して謝意を表する次第である。

(平成3年2月28日受理)

文 献

- 1) 松田 彰, 有合化, **48**, 907 (1990)
- 2) N. Shimada, S. Hasegawa, T. Harada, T. Tomisawa, A. Fujii, T. Takita, *J. Antibiot.*, **39**, 1623 (1986)
- 3) H. Nakamura, S. Hasegawa, N. Shimada, A. Fujii, T. Takita, Y. Iitaka, *J. Antibiot.*, **39**, 1626 (1986)
- 4) K. Kato, T. Minami, T. Takita, S. Nishiyama, S. Yamamura, H. Naganawa, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2269 (1989)
- 5) K. Kato, T. Minami, T. Takita, S. Nishiyama, T. Ohgiya, S. Yamamura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1037
- 6) S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Kato, T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4739 (1988)
- 7) M.A. Tius, A.H. Fauq, *J. Org. Chem.*, **48**, 4132 (1983)
- 8) A. Murai, M. Ono, T. Masamune, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 864
- 9) S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Kato, M. Nagai, T. Takita, Y. Terada, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4777 (1990)
- 10) M. Nagai, K. Kato, T. Takita, S. Nishiyama, S.

- Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, 31, 119 (1990); *Tetrahedron*, 46, 7703 (1990)
- 11) S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Kato, T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4743 (1988)
 - 12) Private communication
 - 13) S. Nishiyama, T. Ohgiya, S. Yamamura, K. Kato, T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 31, 705 (1990)
 - 14) T. Ohgiya, S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Kato, T. Takita, unpublished results
 - 15) S. Niitsuma, Y. Ichikawa, K. Kato, T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 28, 1967 (1987)
 - 16) S. Niitsuma, Y. Ichikawa, K. Kato, T. Takita, *ibid.*, 28, 4713 (1987)
 - 17) D.W. Norbeck, J.B. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7217 (1988)
 - 18) F.X. Wilson, G.W.J. Fleet, K. Vogt, Y. Wang, D.R. Witty, S. Choi, R. Storer, P.L. Myers, C.J. Wallis, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6931 (1990)
 - 19) R. Hambalek, G. Just, *ibid.*, 31, 5445 (1990)
 - 20) W.A. Slusarchyk, M.G. Young, G.S. Bisacchi, D.R. Hockstein, R. Zahler, *ibid.*, 30, 5453 (1990)
 - 21) G.A. Jacobs, J.A. Tino, R. Zahler, *ibid.*, 30, 6955 (1990)
 - 22) M. Honjo, T. Maruyama, Y. Sato, T. Horii, *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 1413 (1989)
 - 23) T. Maruyama, Y. Sato, T. Horii, H. Shirota, K. Nitta, T. Shirasaka, H. Mitsuya, M. Honjo, *ibid.*, 38, 2719 (1990)
 - 24) Y. Ichikawa, A. Narita, A. Shirozawa, Y. Hayashi, K. Narasaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1919; C.-N. Hisio, S.M. Hannick, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6609 (1990)
 - 25) N. Katagiri, H. Sato, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 288 (1990)
 - 26) S. Hayashi, D.W. Norbeck, W. Rosenbrook, R.L. Fine, M. Matsukura, J.J. Plattner, S. Broder, H. Mitsuya, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 287 (1990)
 - 27) S. Nishiyama, S. Ueki, T. Watanabe, S. Yamamura, K. Kato, T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 32, 2141 (1991)
 - 28) T. Watanabe, S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Kato, M. Nagai, T. Takita, *ibid.*, 32, 2399 (1991)

会員増強運動にご協力を!!

本年も本協会では会員増強運動を展開しております。お知り合いの友人・学生に是非ご入会をお勧め下さいますようお願い申し上げます。本協会の財政基盤は会費に大きく依存しています、あなたの行動が明日の協会を支えます。

なお、入会申込書は、本年度協会誌の毎号に綴込みのものをご使用下さい。また、事務局にご一報下されば直ちにお送りいたします。

事務局：社団法人 有機合成化学協会 会員係

〒106 東京都港区麻布台 2-2-12 三貴ビル (☎ 03-3582-4293)