チオグリコシドを利用したヌクレオシド誘導体の 立体選択的な合成

杉 村 秀 幸*・大 隅 賢 二*・筋 野 敬 子*

Novel Method for the Stereoselective Synthesis of Nucleoside Derivatives Starting from Thioglycosides

Hideyuki SUGIMURA*, Kenji OSUMI* and Keiko SUJINO*

A novel method for the stereoselective synthesis of nucleoside derivatives was developed by using the *N*-bromosuccinimide (NBS)-promoted coupling reaction of thioglycosides with silylated nucleoside bases. The following features were found through this study. (1) 2'-Deoxy- β -D-threo-pentofuranosyl nucleosides, which can be utilized as synthetic intermediates of 3'-substituted 2',3'-dideoxynucleosides such as AZT, were synthesized with high stereoselectivity starting from the 3,5-*O*-isopropylidene derivative of the corresponding thioglycoside. (2) The reaction of 3,5-di-*O*-triisopropylsilyl-2-deoxy-1-thio-D-ribofuranoside proceeded in an α -anomer-selective fashion to afford 2'-deoxy- α -ribonucleosides. (3) In the synthesis of 2',3'-dideoxynucleosides, the β -anomers were predominately obtained by lowering the reaction temperature. (4) When various *O*-benzylated 1-thioglycosides, derived from some hexoses and pentoses, were used under the NBS-promoted coupling conditions, 1,2-*cis*-*N*-glycosides were obtained stereoselectively in every case. Finally, the reaction mechanism for the stereoselective coupling was discussed. We assumed intimate ion pair intermediates consisting of oxonium ions, derived from thioglycosides, and imide ion derived from NBS. An S_N2 type attack of nucleoside bases would take place against the sterically favored intermediates to produce nucleoside derivatives bearing the observed stereochemistry at the anomeric positions.

Key words : 2'-Deoxy- β -D-threo-pentofuranosyl nucleosides; 2'-Deoxy- α -ribonucleosides; 2',3'-Dideoxy- β -nucleosides; 1,2-*cis*-*N*-Glycosides; Thioglycosides; *N*-Bromosuccinimide; Stereoselective synthesis.

1. はじめに

2'-デオキシヌクレオシドの1つであるチミジンの3'位の水酸基をアジド基で置き換えたアジドチミジン(AZT)に, AIDSの原因とされているヒト免疫不全ウイルス(HIV)の増殖を抑制する作用が発見されて以来, 膨大な数の修飾ヌクレオシドが合成され¹⁾, その抗HIV活性試験が試みられている。それらヌクレオシド類縁化合物の合成ルートは2つの方法に大別される。その1つは, 天然のヌクレオシドを原料として, その塩基部分あるい

は糖部分を修飾する方法である。この方法では, 確実に天然型の β -ヌクレオシドが得られるが, 一般に出発原料が高価なこと, 修飾に限界があることなどが難点である。もう1つの方法としては, あらかじめ適当に修飾した糖を核酸塩基とカップリングさせてヌクレオシド構造を形成するものがある。この方法の特徴は, 天然物からは誘導困難な構造を持ったヌクレオシドを造りあげることが可能なことである。また, 糖部分を安価に入手することができれば, 天然のヌクレオシドから出発するよりも有利な方法となることも期待できる。しかし, この方法にはカップリングの際に生じるアノマー炭素の不斉中心を天然物と同じ β 型に制御しなければならないという難題がある。

* 財団法人野口研究所 ()

* The Noguchi Institute ()

カップリングの手法としては、1-ハロゲン化糖と *O*-アルキルピリミジン縮合させる Hilbert-Johnson 法²⁾が古くから用いられてきたが、1-アセトキシ糖(あるいは1-メトキシ糖)とシリル化した核酸塩基をルイス酸によって縮合させる Vorbrüggen 法³⁾が最近頻繁に用いられており、冒頭に述べたヌクレオシド類縁体の合成においても、カップリングによる場合にはほとんどがこの方法か、シリル化した塩基を用いた改良 Hilbert-Johnson 法によって行われている。しかしながら、抗 HIV 剤のような 2',3'-ジデオキシヌクレオシドの合成においては、ほとんどの場合天然型の β -アノマーと望まない α -アノマーが同程度の比率で生成している。一般に、カップリングに際してのアノマー位の立体制御に関する知見としては、リボースを用いた場合には、水酸基の保護基としてアシル基を採用することにより、その隣接基関与によって β -アノマーを選択的に得ることが可能である。しかし、上述した 2 位がデオキシ化されている糖の場合には、そのような関与が利用できないために選択性は見られない場合が多いのが現状である。

一方、ここ数年間における糖質合成化学の急速な進歩に伴って、新しく開発された糖供与体やグリコシル化プロモーターを取り入れたヌクレオシド合成が活発に検討されている⁴⁻⁷⁾。さらに、グリカル誘導体の炭素-炭素二重結合を親電子剤によって活性化し核酸塩基を立体選択的に付加させる手法なども考案され^{8,9)}、2'-デオキシあるいは 2',3'-ジデオキシヌクレオシド合成のための新規な立体選択的カップリング反応の開発が活発に行われている。

我々のグループでは、糖類の増炭反応の研究の過程で 2'-デオキシ-1-チオグリコフラノシド類の新規な合成法を見だし¹⁰⁾、その利用法の 1 つとしてヌクレオシドへの変換を計画した。チオグリコシドは安定で取り扱いやすい物質であり、多くの水酸基の保護・脱保護条件下ではアノマー炭素は安定であり、保護された状態と等価と見なすことができる。しかし、その一方で硫黄原子に親和力の高い反応剤を作用させれば、他の置換基に影響を与えることなく選択的に糖供与体として働かせることも可能である¹¹⁾。我々が検討を始めた時点においては、チオグリコシドを用いたヌクレオシド合成に関する研究例はほとんどなく、Hanessian らによるヌクレオシド抗生物質-quantamycin の合成におけるプリン塩基の導入の際に、アノマー位のフェニルチオ基を臭素によって活性化する方法が報告されているのみであった¹²⁾。そこで、核酸塩基とのカップリング反応の活性化剤について始めに検討したところ、Nicolaou ら¹³⁾によって糖質合成にお

いて有効性が示されていた *N*-プロモスクシンイミド(NBS)を用いると、速やかに反応が進行し高収率で目的物が得られることを見いだした¹⁴⁾。そこでさらに、アノマー位の立体制御の難しい 2'-デオキシおよび 2',3'-ジデオキシヌクレオシド類の合成や隣接基関与能のないベンジル基で保護した様々なチオグリコシドを用いた反応を検討したところ、従来のカップリング反応には見られない、新しい発現機構による立体選択性を示すことが明らかとなった。これらは、いずれも NBS-チオグリコシドの組み合わせによって、初めて可能になったものである。以下に、これらの反応の詳細について紹介し、その反応機構についても考察する。

2. 2'-デオキシ- β -D-threo-ペントフラノシドヌクレオシドの合成¹⁵⁾

2.1. ピリミジン塩基との反応

先にも述べたように、我々はチオグリコシドを利用した AZT の合成法を検討した際に、活性化剤として NBS が優れていることを見いだしたが、この反応においては糖水酸基の保護基によって生成物のアノマー比に変化が見られることも同時に見いだした¹⁴⁾(式 1)。そこで、1

の前駆体である 2'-デオキシ-1-チオ-D-threo-ペントフラノシドを用いて、水酸基の保護基とアノマー比の関係を調べることにした(式 2, 表 1)。いずれの場合にも反応は 20 分以内に完結し、良好な収率で β 型ヌクレオシドを優先して与えた。なかでもエーテル型結合の保護基を用いた場合に、アシル系の保護基と比較して β 体の選択性が高くなる傾向が見られ、特に環状アセタールの場合に高い選択性が見られた。最も高い β 選択性が得られたのは、イソプロピリデン基を保護基として用いた場合であった(run 5)。

Table 1

Run	Thioglycoside	Solvent	Yield(%)	$\alpha:\beta^a$
1	3a (R=Ac)	CH ₂ Cl ₂	93	1:1.5
2	3b (R=Bz)	CH ₂ Cl ₂	86	1:2
3	3c (R=Bn)	CH ₂ Cl ₂	92	1:4
4	3d (R= <i>t</i> -BuMe ₂ Si)	CH ₂ Cl ₂	92	1:5
5	3e (R, R= >CMe ₂)	CH ₂ Cl ₂	85	1:50
6	3f (R, R= >CHPh)	CH ₂ Cl ₂	88	1:12
7	3e	Benzene	81	1:47
8	3e	CCl ₄	81	1:22
9	3e	CH ₃ CN	81	1:8
10	3e	Et ₂ O	42	1:17
11 ^b	3c	CH ₂ Cl ₂	86	1:1.2
12 ^c	5	CH ₂ Cl ₂	87	1:1
13	6	CH ₂ Cl ₂	85	1:50

^a The anomeric ratios were determined by 400 MHz ¹H NMR integration of the anomeric protons or the H-6 on the pyrimidine ring. ^b Combination of NIS (1.1 eq) and TMSOTf (1.1 eq) was used as the promoter. ^c The reaction was carried out using TMSOTf (1.1 eq) as the promoter for 1h.

次に、チオグリコシドとして**3e**を用いて、反応溶媒とアノマーの生成比の関係を調べた(runs 7~10)。ベンゼン、四塩化炭素、アセトニトリル、ジエチルエーテルについて検討したところ、ベンゼンを用いた時にはジクロロメタンとはほぼ同様の選択性を示したが、その他の場合には反応の立体選択性は低下した。エーテルを溶媒とした時には反応系が複雑となり収率も著しく低下した。

また、活性化剤としてNBSの代わりに、最近 Fraser-Reidら¹⁶⁾によってチオグリコシドの強力な活性化法として報告された *N*-ヨードスクンイミド(NIS)-TMSOTfの組み合わせを試みた。チオグリコシド**3c**を用いてこの反応を行ったところ、アノマー選択性はほとんど見られなかった(run 11)。次に、1-*O*-アシル化糖**5**を調製し、Vorbrüggen法による反応を行ったが、やはり立体選択性は全く見られなかった(run 12)。これらの結果より、チオグリコシドを糖供与体としNBSを活性化剤とする組み合わせが、 β -アノマーの立体選択的合成に極めて

重要であることが明らかとなった。

さらに、チオグリコシド**3e**の β 体6を用いた反応でも、**3e**の場合と同様の収率で、かつ同様のアノマー比で生成物が得られることがわかった(run 13)。すなわち、生成するヌクレオシドの立体化学は、出発物質であるチオグリコシドの立体化学を直接反映していない。このことよりチオグリコシドの両アノマーから同一の反応中間体を生じ、この中間体から高い立体選択性で生成物が形成されるものと考えることができる(詳細は後述)。

次に他のピリミジン塩基を用いて、チミンの場合に最も良い結果を与えた反応条件でその一般性を検討した(表2)。いずれの場合にも高い立体選択性を示したが、ウラシルの場合には *N*-3位置置換体生成のため、また5-フルオロウラシルの場合には反応系が若干複雑となり収率はやや低下した。

Table 2

Run	TMS-Base	Product	Base	Yield(%)	$\alpha:\beta^a$
1			76 ^b	0:1 ^c	
2			96	1:24	
3			62	0:1 ^c	

^a The anomeric ratios were determined by 400 MHz ¹H NMR integration of the anomeric protons or the H-6 on the pyrimidine ring. ^b *N*-3 regioisomer was also produced in 6% yield. ^c The α -anomer could not be detected by ¹H NMR.

2.2. プリンヌクレオシドの合成

一般にプリン塩基のカップリング反応では、アノマー位の立体化学に関する異性体に加えてプリン塩基上の位置異性体の生成も考慮しなければならず、ピリミジン塩基に比べると幾分複雑である。すなわち、カップリング

反応によって、望む *N*-9 位置換体に加えて、*N*-7 位あるいは *N*-3 位置換体が生成する可能性がある¹⁷⁾。

ルイス酸を用いるカップリング反応の条件下では、速度論的支配生成物である *N*-7 位置換体は熱力学的支配生成物である *N*-9 位置換体に異性化することが明らかにされている^{17a,d)}。

そこでまず、NBS-チオグリコシドを用いる 6-クロロプリンのカップリング反応について、反応時間と生成物の異性体の成分比の関係を反応混合物の NMR 測定によって調べた(式 4, 図 1)。

Fig. 1

NBS を加えてから 15 分後には、原料であるチオグリコシドは完全に消失し、主に 7-β, 9-α, 9-β の 3 種類のヌクレオシドの異性体¹⁸⁾と少量のその他の異性体が生成していた。時間の経過と共に 7-β 体およびその他の異性体は徐々に減少し、72 時間後には 9-β 体および 9-α 体が 99%, 生成比約 2:1 で存在することが示された。このように NBS を活性化剤とするチオグリコシドの反応においても、ルイス酸を用いる条件下と同様に、*N*-7 位置換体は時間の経過と共に熱力学的に安定な *N*-9 位置換体へ異性化することが明らかとなった。この反応における 72 時間後の実際の単離収率は 9-β 体 10 が 65%, 9-α 体 11 が 33% であった。

チオグリコシドの保護基としてアセチル基を用いた場合には、同様の条件下で対応する *N*-9 位置換体が 68% で得られたが、そのアノマー比は α:β=1.4:1 であった(式 5)。したがって、プリン塩基のカップリング反応の場合にも保護基としてのイソプロピリデン基が β-アノマーを優先的に与えるために作用していると言える。

これらの知見を基に、アデニン誘導体のカップリング反応を検討した(式 6)。この場合にも、TLC 上で反応系中での異性化が確認された。46 時間後に生成物を単離したところ、9-β 体 14 が 82%, 9-α 体 15 が 17% の収率で得られた(α:β=1:4.8)。これらは、クロマトグラフィーにより容易に分離可能であり、9-β 体の単離収

率は十分に実用的な値である。

グアニン誘導体のグリコシル化反応は反応系がやや複雑となり、目的とする *N*-9 位置換体の単離収率は 63% ($\alpha:\beta=1:3.9$)であった(式 7)。この場合、 α -アノマーと β -アノマーはクロマトグラフィーでは分離できなかったが、エタノールからの再結晶により、 β 体のみを容易に晶出させることが可能であった。

このように合成された 2'-デオキシ- β -D-threo-ペントフラノシルヌクレオシドは、3' 位に種々の置換基を導入した 2',3'-ジデオキシヌクレオシド類の合成中間体として有用であり、例えば化合物 4e は AZT の合成に利用できる。

3. 2'-デオキシ- α -D-erythro-ペントフラノシルヌクレオシドの合成¹⁹⁾

続いて、この NBS-チオグリコシドの組み合わせによるカップリング反応を、2-デオキシリボース誘導体を糖供与体とした場合について検討した。

まず、チミジン誘導体の合成についてチオグリコシドの保護基の種類、反応溶媒、および活性化剤と立体選択性の関係を調べた(式 8, 表 3)。

保護基としてアセチル、ベンジル、シリル等を用いて検討したところ、いずれの反応も α 型ヌクレオシドを優先して与え、特に、かさ高いシリル基を用いた場合に高い選択性が得られた。そこで、17d, 17e についてさらに反応溶媒を検討したところ、極性の高いアセトニトリルを用いた場合にはその選択性は低下するが、無極性の四塩化炭素、ベンゼンを用いた場合には、ジクロロメタンを用いた時よりもさらに良好な比で α -アノマーの生成が観測された。特に、トリイソプロピルシリル基を保護基として四塩化炭素中で反応を行った場合に、最も高い選択性で α -チミジン誘導体を得られた(run 7)。

Table 3

Run	17(R)	Solvent	Yield (%)	$\alpha:\beta^a$
1	17a(Ac)	CH ₂ Cl ₂	86	1.3:1
2	17b(Bn)	CH ₂ Cl ₂	92	2.1:1
3	17d(<i>t</i> -BuMe ₂ Si)	CH ₂ Cl ₂	90	4.0:1
4	17e(<i>i</i> -Pr ₃ Si)	CH ₂ Cl ₂	96	3.1:1
5	17d	CH ₃ CN	84	2.4:1
6	17d	CCl ₄	83	10.4:1
7	17e	CCl ₄	93	12.6:1
8	17e	Benzene	92	10.5:1
9	17e	Et ₂ O	93	7.1:1
10	17f(<i>t</i> -BuPh ₂ Si)	CCl ₄	89	3.5:1
11 ^b	17e	CCl ₄	89	3.7:1

^a The anomeric ratios were determined by 400 MHz ¹H NMR.

^b NIS was used as the promoter instead of NBS.

しかしながら、さらにかさ高い保護基として *t*-ブチルジフェニルシリル基を用いた場合には、その選択性の著しい低下が見られた(run 10)。また NBS の代わりに NIS を用いた場合にも選択性は低下した(run 11)。

2'-デオキシ- α -リボヌクレオシドは、天然には存在しない構造ではあるが、最近これを含むオリゴヌクレオチドが天然のオリゴヌクレオチドと二本鎖を形成することが明らかとなり、さらにヌクレアーゼに対する抵抗性を示すことからアンチセンス法における候補化合物として有望視されている²⁰⁾。そこで、上記の反応の、2'-デオキシ- α -リボヌクレオシドの合成法としての一般性を確認するために、他のピリミジン塩基について同様に反応を検討した(式 9, 表 4)。ウラシルの場合にはさらに選択性が向上したが、同時に副生成物として 19 の 5-ブプロモ化物が 16% 生成した。ピリミジンの 5 位はハロゲンの処理などで容易にハロゲン化されることが知られており²¹⁾、この場合にも NBS によって一部プロモ化が引き起こされたものと考えられる。*N*-アセチルシトシンの場合にはチミンの時と同程度の選択性を示したが、5-フルオロウラシルでは収率、選択性共にやや低下した。

以上のように、本反応は α 型の 2'-デオキシリボヌク

Table 4

Run	TMS-Base	Product	Base	Yield (%)	$\alpha:\beta^a$
1				73 ^b	30:1
2				78	11:1
3				67	5.4:1

^a The anomeric ratios were determined by 400 MHz ¹H NMR.

^b 5-Brominated product was also produced (16%, $\alpha:\beta=3.2:1$).

レオシドを得る簡便な方法として有用であることが明らかとなった。

4. 2',3'-ジデオキシ- β -ヌクレオシドの合成²²⁾

さて、これまで述べてきた2-デオキシ-1-チオグリコシドを糖供与体とするカップリング反応では、3位の水酸基の立体配置と同じ方向から塩基が導入されるようにアノマー位の立体化学が制御されていることが明らかになった。この結果を基に2,3'-ジデオキシ-1-チオグリコシドを糖供与体とする反応の立体選択性を考えてみると、糖の β 面に存在する4位の側鎖によって立体化学が制御され、これと同方向から塩基が導入された β -アノマーが優先して生成すると予測することができる。

2',3'-ジデオキシヌクレオシドの中にはAZTと同様にAIDSの治療薬として用いられているものもあり、その簡便な合成法の開発は重要な意義をもっている。しかしながら、従来のカップリング法では β -アノマー選択性は低く、最も良い場合でもせいぜい $\alpha:\beta=1:2$ 程度であった²³⁾。そこで、先に述べた仮説を基に2',3'-ジデオキシヌクレオシドの立体選択的な合成法の開発を検討した(式10, 表5)。

Table 5

Run	Temp.	Concentration (mol/l)	Time (min)	Yield (%)	$\alpha:\beta^a$
1	r.t.	0.1	5	94	1:1.6
2	r.t.	0.1	135	88	1:0.7
3	0 °C	0.1	135	93	1:2.6
4	-30 °C	0.1	135	93	1:3.0
5	-78 °C	0.1	135	83	1:3.7
6	-78 °C	0.1	515	85	1:3.7
7	-78 °C then r.t.	0.1	135 + 135	86	1:1.1
8	-78 °C	0.01	240	80	1:5.3

^a The anomeric ratios were determined by 400 MHz ¹H NMR.

まず、これまでの反応条件と同じく室温で行ったところ、反応は速やかに完結したものの望む β -アノマーの生成比は期待した程高いものではなかった(run 1)。しかしながら、この室温での反応の反応時間を延長すると、生成物のアノマー比が逆転し α -アノマーの生成が優先した(run 2)。このことは、反応系中において一旦生成した β -アノマーが徐々に α -アノマーへ異性化していることを示唆している。そこで、この系内での異性化を抑えるために反応を低温で行うことを試みた。その結果、 β -アノマーの生成比は温度を低くするにつれて徐々に向上し、 -78°C においては1:3.7の比で β -アノマーを優先して生成させることができた(run 5)。また、チオグリコシド22の α -アノマー、 β -アノマーを分離し、それぞれを用いて反応を行ったところ、いずれの場合にもrun 5と同様の結果を与え、ここでも出発とするチオグリコシドの立体化学は生成物の収率、立体選択性に影響を与えないことが確認された。 -78°C にて反応時間を延長した場合には、アノマー比の変化は見られなかったが、 -78°C において反応させた後に室温に昇温してから反応を停止させると、 β -アノマーの生成比が低下した(run 6, 7)。このことから、室温においては反応系中で生成物が β -アノマーから α -アノマーへ異性化するが、反応温度を低くすることでこの異性化が抑えられることが確かめられた。

ところで、2',3'-ジデオキシ- β -ヌクレオシドをヨードトリメチルシリランで処理するとアノマー位での異性化が進行することが、既に報告されている²⁴⁾。上記のカッ

ブリング反応においても反応の進行と共に生成するトリメチルシリルカチオンの存在が、系内での異性化を引き起こしていることが疑われる。そこで、その異性化を誘起する共存物質と生成物の相互作用が小さくなるように反応溶液を希釈すれば、異性化が抑えられ β 体の生成比が向上するものと考えた。実際に基質の濃度を0.1 mol/l から0.01 mol/l へ希釈したところ、 α : β の比は1:3.7 から1:5.3 に向上した(run 8)。

選択性を向上させるもう1つの試みとしてチオグリコシドをあらかじめNBSにより活性化させておき、そこへシリル化したチミンを加えるという反応操作を試みた。その結果、大変興味深いことにヌクレオシド23は全く得られず、*N*-グリコシルイミド24が得られた。この反応を詳細に調べるためにチオグリコシドとNBSのみの反応を検討したところ(式11)、表6に示したように、チオグリコシドの立体化学あるいは反応温度にかかわらず、グリコシルイミド24の α -アノマーが優先して得られることが明らかとなった。

Table 6

22	Temp.	Yield (%)	α : β
α	-78°C	60	6.1:1
β	-78°C	68	6.1:1
α : β (1:3:1)	r.t.	63	6.0:1

次に、反応の一般性の確認として3種のピリジンヌクレオシドの合成を検討した(式12, 表7)。ウラシル、*N*-アセチルシトシン、シトシンのいずれを用いた場合でも、反応はチミンの場合と同様に進行し、 β -アノマーが選択的に得られた。また、いずれの場合も、低濃度で行った時の方が立体選択性が向上した。なお、25, 26については再結晶により容易に β -アノマーのみを晶出さ

Table 7

Run	TMS-Base	Product	Base	Yield (%)	α : β ^a
1 ^b 2 ^c		25		87 92	1:5.3 1:6.0
3 ^b 4 ^c		26		79 81	1:2.9 1:4.2
5 ^b		27		79	1:3.0

^a The anomeric ratios were determined by 400 MHz ¹H NMR.

^b The reaction was carried out in a 0.1 mol/l solution for 135 min.

^c The reaction was carried out in a 0.01 mol/l solution for 240 min.

せることが可能である。

5. 1,2-*cis*-*N*-グリコシドの合成²²⁾

これまでは2位に酸素官能基を持たないチオグリコシドのカップリング反応の選択性について述べてきたが、次にグルコース、マンノース、リボース、キシロース、アラビノースより誘導した種々のチオグリコシドの*O*-ベンジル誘導体を用いて、ピリジン塩基とのカップリング反応を試みた(式13, 表8)。

その結果、生成物のアノマー位の立体化学は、いずれも糖の2位の水酸基とシスの関係となるように制御されることが明らかとなった。すなわち、チオグリコシド28, 30, 31, 33, 34からは α -アノマーが、29, 32からは β -アノマーが優先して得られた。これらの場合にも、高い立体選択性を発現させる活性化剤としてはNBSが必須であり(runs 1~5), また、極性の高い溶媒は選択性の低下をもたらすことも確認された(runs 9~14)。さらに、フラノース体ばかりでなくピラノース体においても同様な選択性が認められた(runs 15~16)。

Table 8

Run	Thioglycoside	Promoter	(eq.)	Solvent	Time (h)	Yield (%)	$\alpha:\beta^a$
1	28	NBS	(1.1)	CH ₂ Cl ₂	26	87	96:4
2	28	NIS-TMSOTf	(1.15-1.1)	CH ₂ Cl ₂	0.5	78	57:43
3	28	NIS-TMSOTf	(1.15-0.1)	CH ₂ Cl ₂	1.0	70	71:29
4	28	Me ₂ S(SMe)OTf	(2.0)	CH ₂ Cl ₂	5	74	58:42
5	28	I(collidine) ₂ ClO ₄	(1.1)	CH ₂ Cl ₂	26	74	60:40
6	29	NBS	(1.1)	CH ₂ Cl ₂	0.5	86	14:86
7	30	NBS	(1.1)	CH ₂ Cl ₂	7	92	92:8
8	31	NBS	(1.1)	CH ₂ Cl ₂	6	88	84:16
9	32	NBS	(1.1)	CH ₂ Cl ₂	4.5	89	13:87
10	32	NBS	(1.1)	Et ₂ O	2.5	85	21:79
11	32	NBS	(1.1)	THF	2.5	91	47:53
12	32	NBS	(1.1)	CH ₃ CN	5	92	26:74
13	32	NBS	(1.1)	Benzene	5	93	16:84
14	32	NBS	(1.1)	CHCl ₃	3.5	91	9:91
15	33	NBS	(1.1)	CH ₂ Cl ₂	6.5	88	93:7
16	34	NBS	(1.1)	CH ₂ Cl ₂	45	78	79:21

^a The ratios were determined by 400 MHz ¹H NMR.

この反応を用いることによって、抗腫瘍剤 araC に代表される β -アラビノフラノシルヌクレオシドが合成できる。また、ビタミン B₁₂ の構成成分であり、天然由来のリボヌクレオシド類縁化合物としては例外的に α 型のグリコシド結合を有する α -リバゾールの合成にも応用できることを示した(式 14)²⁶⁾。

6. 立体選択性の発現機構

以上に述べてきた NBS を活性化剤としたチオグリコシドと核酸塩基のカップリング反応にて観測された立体選択性をまとめてみると、新たに形成されるグリコシド結合は立体障害の大きくなるような方向に優先して形成されているという規則性が見られる。すなわち、糖部分が 2-デオキシ-D-threo-ペントフラノースの場合には、フラノース環上の 3,4 位の置換基と同じ向きである β 型に、2-デオキシ-D-erythro-ペントフラノースの場合には、自由度が少ないためにその影響がより大きいと思われる 3 位の置換基と同じ α 型の向きに、2,3-ジデオキシ糖では 4 位の置換基と同じ β 型に、2 位にベンジルオキシ基が存在する糖ではその 2 位の置換基と同じ 1,2-

シスの向きに、といった具合である。さらに、これらの選択性は、基本的には出発物質であるチオグリコシドのアノマー比とは無関係であることから、フェニルチオ基が脱離した後に一旦安定な中間体が形成され、その中間体の α -アノマー/ β -アノマー間の速い平衡のため、立体的・電子的に有利な一方のアノマー中間体が優先して存在し、その中間体に対して、核酸塩基が背面より S_N2 的に置換するために、一見立体的に不利と思われるヌクレオシドアノマーが優先して生成すると考えられる。それでは、その中間体とはどのようなものであろうか？我々は、スキーム1に示したようなオキシニウムイオンとイミドアニオンからなる密接なイオン対を想定している。このような中間体は、他の活性化剤からは形成されないNBSを用いた時に特徴的なものである(NIS-TMSOTfを用いた時にはトリフラートイオンが対イオンとなると考えられる)。また、極性溶媒中では、溶媒和により平衡が一方のアノマーへ片寄らなくなり選択性が失われるものと説明できる。さらに、2,3-ジデオキシ糖とNBSのみを作用させたときに見られた α -グリコシルイミド24の生成は、置換すべき求核剤が存在しないためにイ

Scheme 1

ミド自身が徐々にグリコシド結合を形成した結果と考えられ、ここに示した中間体(c)を強く支持している。

また、D-アラビノース誘導体36を用いて、その α 、 β -アノマー間および脱離基に含まれる置換基の種類による反応性および立体選択性の違いを調べたところ、表9のような結果を得た²⁵⁾。この表より次のことが言える。1)

Table 9

Thioglycoside		Time (h)	Yield (%)	α : β ^a
R	α / β			
Ph	β	0.5	87	8:92
Ph	α	5	92	26:74
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	α	6	90	25:75
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	α	2.5	95	26:74
Et	α	1	94	15:85
Et ^b	α	1	84	9:91

^a The anomeric ratios were determined by 400 MHz ¹H NMR. ^b Prior to addition of silylated thymine, the thioglycoside was treated with NBS for 1h.

反応物質であるチオグリコシドの α -アノマーと β -アノマーを比較すると、この場合には β -アノマーの方が反応性が高く β 型の生成物を収率よく与えている。2)ベンゼン環上の置換基効果を見ると、電子供与性の置換基によって反応が速められているがアノマー比は変わらない。このことは、いずれの反応からも同一の中間体が形成されていることを窺わせる。3) Rがエチル基の時、チオグリコシドをあらかじめNBSで処理した後にシリル化したチミンを加えると β -アノマー比が向上する。以上の知見を基に、先に示した反応中間体を考慮して次のような反応機構を想定した(スキーム2)。(i)チオグリコシドの α -アノマー、 β -アノマーにそれぞれプロモニウムイオンが作用し、活性化されたプロモスルホニウムイオン中間体が形成される。(ii)この中間体にイミドイオンが S_N2 型の置換反応をして、 α -チオグリコシドからは β 型の中間体が、 β -チオグリコシドからは α 型の中間体が生成する。ここで β 型の中間体は、2位のベンジルオキシ基による立体的・電子的反発のために速い

平衡によって α 型へ異性化する。(iii)これらの中間体に対して、核酸塩基が再び S_N2 型の置換反応を起こし、ヌクレオシドが形成される。このような2度の反転による反応経路を考えることで、前述の1)が説明できる。また、スルホニウムイオン中間体に対するイミドの置換が律速段階であるため、 α -アノマーの方が反応性が劣ると考えられる。さらに、核酸塩基を存在させずにNBSで処理すると、イミド中間体が平衡状態に達した後に核酸塩基と反応するので β -アノマーの比率が向上すると考えることができる。

最近、我々のこのイミドアニオンの関与した反応中間体機構に基づく、2'-デオキシリボヌクレオシドの β -アノマー選択的な合成法が他のグループにより報告された²⁷⁾(式16)。それは、3位の水酸基にイミドアニオンに相当するカルバモイル基を導入したチオグリコシド38を用い、これをNBSの存在下でシリル化したピリミジン塩基と反応させると、39のようなカルバモイル基の分子内関与によって α 面がブロックされ、 β -ヌクレオシド40が選択的に得られるというものである。このようなアプローチによる選択性発現の結果も、我々のイミドアニオンとの中間体形成機構を間接的に支持しているように思われる。

7. おわりに

以上述べてきたように、糖水酸基の保護基や反応温度、反応溶媒に多少の配慮は必要ではあるが、基本的にはチオグリコシドをNBSで活性化するという組み合わせによって、従来のヌクレオシド合成では実現できなかった選択的なカップリング反応を確立することができた。チオグリコシド自身の合成法も種々開発されていることから^{13,28)}原料の入手も比較的容易であり、そしてなにより、アノマー位のアルキル(またはアリアル)チオ基をアノマー炭素の保護基として、さらにグリコシル化反応の脱離基として二重に活用できるという点で、ここに示した方法はヌクレオシド合成において利用価値の高いものと考えている。

また、最近我々とは独立に van Boom の方法($\text{NIS}-\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$)²⁹⁾をチオグリコシドの活性化剤としたヌクレオシド抗生物質の合成が報告されているので³⁰⁾、これらもチオグリコシドを利用したヌクレオシド合成の例として参照していただきたい。

最後に、本研究を行うにあたり、終始有益なご助言を賜りました東京理科大学 向山光昭教授に深く感謝いたします。

(平成7年6月2日受理)

文 献

- 1) 最近の総説: (a) 松田彰, 有合化, 48, 907 (1990); (b) D.M. Huryn, M. Okabe, *Chem. Rev.*, 92, 1745 (1992)
- 2) (a) G.E. Hilbert, T.B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 52, 4489 (1930); (b) G.A. Howard, B. Lythgoe, A.R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1947, 1052

- 3) U. Niedballa, H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.*, **39**, 3654 (1974)
- 4) M.I. Matheu, R. Echarri, S. Castellón, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1093 (1992)
- 5) L. Chanteloup, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5347 (1992)
- 6) T. Mukaiyama, T. Matsutani, N. Shimomura, *Chem. Lett.*, **1993**, 1627
- 7) L. Chanteloup, N.T. Thuong, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 877 (1994)
- 8) A. El-Laghdach, Y. Diaz, S. Castellón, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2821 (1993)
- 9) J. Wong, J.A. Wurster, L.J. Wilson, D. Liotta, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4881 (1993)
- 10) (a) H. Sugimura, K. Osumi, T. Yamazaki, T. Yamaya, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1809 (1991); (b) 杉村秀幸, 有合化, **51**, 884 (1993)
- 11) (a) 鈴木啓介, 長澤徹哉, 有合化, **50**, 378 (1992); (b) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.*, **93**, 1503 (1993)
- 12) S. Hanessian, K. Sato, T.J. Liak, N. Dahn, D. Dixit, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6114 (1984)
- 13) K.C. Nicolaou, S.P. Seitz, D.P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2430 (1983)
- 14) H. Sugimura, K. Osumi, T. Yamazaki, T. Yamaya, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1813 (1991)
- 15) (a) H. Sugimura, K. Sujino, K. Osumi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2515 (1992); (b) H. Sugimura, K. Osumi, Y. Kodaka, K. Sujino, *J. Org. Chem.*, **59**, 7653 (1994)
- 16) P. Konradsson, U. Uododong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4313 (1990)
- 17) (a) W. Dudycz, G.E. Wright, *Nucleosides and Nucleotides* **3**, 33 (1984); (b) Z. Kazimierzczuk, H.B. Cottam, G.R. Revankar, R.K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6379 (1984); (c) R. Zou, M.J. Robins, *Can. J. Chem.*, **65**, 1436 (1987); (d) P. Garner, S. Ramakanth, *J. Org. Chem.*, **53**, 1294 (1988); (e) Z. Kazimierzczuk, J. Vilpo, C. Hildebrand, G. Wright, *J. Med. Chem.*, **33**, 1683 (1990); (f) V. Nair, G.S. Buenger, N.J. Leonard, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1650; (g) C. Hildebrand, G.E. Wright, *J. Org. Chem.*, **57**, 1808 (1992); (h) M.-C. Chapeau, L.J. Marnett, *ibid.*, **58**, 7258 (1993)
- 18) この3種類の異性体についてはそれぞれを単離して¹H NMRのC-1'位の解析により構造を決定した。一般的にN-7位置換体はN-9位置換体に比較してC-1'位のシグナルが低磁場にシフトすることが報告されている^{17c, g, 31)}。また, 2.1.で述べたビリミジンヌクレオシドのC-1'位の分裂パターンを参考にして(2重線:β体, 疑似3重線:α体), δ 6.76(2重線, J=7.3 Hz)を7-β体, δ 6.55(2重線, J=7.3 Hz)を9-β体, δ 6.52(疑似3重線, J=7.1 Hz)を9-α体と決定した。
- 19) H. Sugimura, K. Sujino, K. Osumi, *Nucleic Acids Symposium Series*, **27**, 111 (1992)
- 20) (a) J.S. Sun, U. Asseline, D. Rouzard, T. Moutenary-Garestier, N.T. Thuong, C. Helene, *Nucl. Acids Res.*, **15**, 6149 (1987); (b) F. Morvan, B. Rayner, J.L. Imbach, D.K. Chang, J.W. Lown, *ibid.*, **15**, 4241 (1987); (c) F. Morvan, B. Rayner, J.L. Imbach, M. Lee, J.A. Hartley, D.K. Chang, J.W. Lown, *ibid.*, **15**, 7027 (1987); (d) F. Morvan, B. Rayner, J.L. Imbach, S. Thenet, J.R. Bertrand, J. Paoletti, C. Malvy, C. Paolwtti, *ibid.*, **15**, 3421 (1987); (e) N.T. Thuong, U. Asseline, U.V. Roig, M. Takasugi, C. Helene, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, **84**, 5129 (1987)
- 21) Y. Mizuno, C. Kaneko, Y. Oikawa, *J. Org. Chem.*, **39**, 1440 (1974)
- 22) K. Sujino, H. Sugimura, *Synlett*, **1992**, 553
- 23) H. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, K. Matsumoto, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Ito, *Heterocycles*, **31**, 2041 (1990)
- 24) L. Jie, A.V. Aerschot, J. Balzarini, G. Janssen, R. Busson, J. Hoogmartens, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **33**, 2481 (1990)
- 25) H. Sugimura, I. Muramoto, T. Nakamura, K. Osumi, *Chem. Lett.*, **1993**, 169
- 26) 大隅賢二, 大久保智, 杉村秀幸, 日本化学会第65春季年会講演予稿集II, 612 (1993)
- 27) R.J. Young, S. Shaw-Ponter, G.W. Hardy, G. Mills, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8687 (1994)
- 28) 最近の報告例 (a) F.D. Tropper, F.O. Anderson, C. Grand-Maitre, R. Roy, *Synthesis*, **1991**, 743; (b) W. Priede, G. Gryniewicz, N. Neamati, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2079 (1991); (c) T. Sato, Y. Fujita, J. Otera, H. Nozaki, *ibid.*, **33**, 239 (1992); (d) S. Hiranuma, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *ibid.*, **35**, 5257 (1994) および引用文献
- 29) J.H. van Boom, G.H. Veeneman, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 275 (1990)
- 30) (a) S. Knapp, W.-C. Shieh, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3627 (1991); (b) P. Garner, J.U. Yoo, R. Sarabu, *Tetrahedron*, **48**, 4259 (1992); (c) S. Knapp, S.R. Nandan, *J. Org. Chem.*, **59**, 281 (1994); (d) S. Knapp, W.-C. Shieh, C. Jaramillo, R.V. Trilles, S.R. Nandan, *ibid.*, **59**, 946 (1994)
- 31) Z. Haung, K.C. Schneider, S.A. Benner, *J. Org. Chem.*, **56**, 3869 (1991)