分子内グリコシル化反応を基盤とするヌクレオシド類の立体選択的な合成

杉村 秀幸*
筋野 敬子

Stereocontrolled Synthesis of Nucleosides Based on Intramolecular Glycosylation Strategy

Hideyuki Sugimura* and Keiko Sujino

A convenient method for the stereocontrolled synthesis of nucleosides has been developed utilizing intramolecular aglycon delivery system. An important feature is to use 1-thioglycosides as glycosyl donor substrates, which can be counted as stable glycosides during modification steps of the carbohydrate moieties as well as introduction step of the pyrimidine base, but, on the other hand, the 1-thioglycosides can work as powerful glycosyl donors when they are treated with an appropriate thiophilic reagent. The suitable activator was found to be $\text{Me}_2\text{S}(\text{SMe})\text{BF}_4$. The synthetic applicability is demonstrated by the syntheses of pharmaceutically important deoxynucleosides exemplified as ddC, AZT, FLT, some base-modified nucleosides, isonucleosides, nucleoside antibiotics, and 4'-thionucleosides.

Key words: intramolecular glycosylation, stereocontrolled synthesis of deoxynucleosides, anti-HIV agents, nucleoside antibiotics, anti-virus agents

はじめに

分子内反応は、対応する分子間反応に比べ活性化エントロピー項に関して有利であり、さらに反応速度に関しても大幅な向上が見込まれる上、立体配座の自由度が小さくなることから、しばしば位置選択性や立体選択性に顕著な向上をもたらす¹⁾。このような分子内反応の特性は、複雑な環状化合物の構築が主な活用の場となり、非環状化合物の合成にはそのままでは適用することができない。そこで、本来分子間である反応の2つの反応物を一時的に化学結合によって繋いでおき、分子内反応として望む結合を形成しておいてから、反応後にリンカー部分を除去するという方法により、非環状分子の合成に対しても上述の分子内反応の特長を取り入れた手法が開発されている²⁾。

グリコシル化反応においては、近年、ラジカル反応によるC-グリコシドのアノマー位の立体化学を制御する反応や³⁻⁵⁾、一般のグリコシル結合の立体選択的な構築に分子内反応が取り入れられている⁶⁻¹⁰⁾。特に、Hindsgaul⁶⁾とStork⁷⁾によって従来合成の困難であったβ-マンノシドの高立体選択的な合成の研究成果が独立に報告されて以来、分子内反応がグリコシル結合の選

択的な構築法として多くの研究者の注目を集めるようになった(スキーム1)。

Scheme 1

分子内反応によるN-グリコシド、すなわちヌクレオシド類の合成は1974年の水野らの先駆的な研究に始まる¹¹⁾。彼らは、プリン塩基の8位とリボースの5位をスルフィド結合で繋ぎ、これを酸性条件下で縮合させ、シクロヌクレオシド誘導体を低収率ながら得ることに成功している。その後、1992年になって、別のグループにより同様の手法がピリミジン塩基に対して試みられたが、シクロヌクレオシドが開環できず、ヌクレオシドの一般的な合成法にまでは至っていない¹²⁾。

我々のグループでは、これまでにチオグリコシドを供与体とするヌクレオシドの新しい合成手法の開発を手がけており、N-プロモスクシンイミドを活性化剤として用いる反応が従来法には見られない立体選択性を示すことを見いだしている¹³⁾。この研究では、グリコシル供与体から生じるオキソニウムイオンとスクシンイミドイオンから成るイオン対を系内で形成させることで、核酸塩基がオキソニウムイオンと結合する際の面選択を可能に

* 横浜国立大学 教育人間科学部

* Faculty of Education and Human Science, Yokohama National University ()

し、これにより生成するアノマーの立体配置が制御できることを明らかにした。そして、先の β -マンノシドの分子内グリコシル化反応の論文に出会い、我々の扱ってきたチオグリコシドを利用することで、彼らの概念がヌクレオシド合成にも応用できるのではないかと考え、すぐに実験に着手した(スキーム2)。

同様のアイデアによる分子内 N -グリコシル化反応の結果が、Jungらによって我々より数カ月早く報告されてしまったが、反応工程が長く、またグリコシル化の収率も低いなど、分子間反応と比べて有利とはいえない内容であった¹⁴⁾。その点、我々のチオグリコシドを用いる方法は、原料の調製も容易であり、 β -ヌクレオシドのみを生成する方法としてさまざまな場面での応用が可能である。以下に我々の検討結果の詳細についてご紹介したい。

1. 反応基質の調製

まず、2位に水酸基をもたないためにグリコシル化の際に隣接基関与を利用することができず、選択的に β 体を得ることが難しい2'-デオキシヌクレオシドの分子内反応を行うこととした。その合成スキームを考えた場合、核酸塩基を2'-デオキシリボースの5位水酸基に導入するまでの工程では、グリコシル結合は安定に保護されていなければならないが、導入された後は速やかに活性化され、グリコシル供与体として働くことが望ましい。我々が検討してきたチオグリコシドは、まさにそれらの条件を備えた供与体として最適であった。しかしながら、チオグリコシドを得るには、一般に、相当する O -グリコシドにルイス酸の存在下でチオールを作用させたり¹⁵⁾、1-ハロ糖に塩基の存在下でチオールを作用させるなど¹⁶⁾、いわゆるグリコシル化の工程を経る必要がある。我々は、そのような余分な工程をできるだけ省きたいと考え、2'-デオキシリボースから直接チオグリコシドを得る方法について検討し、DMF中過剰のチオールと触媒量の塩酸を作用させることで、1-チオ-2'-デオキシリボペンタフラノシド1が収率よく得られることを見いだした(スキーム3)¹⁷⁾。引き続き、1級水酸基をトリチル基で保護し(副生するチオピラノシド2はこの段階で容易にクロマトグラフィーによって分離できる)、3位の水酸基をベンジルエーテルとして保護した後、トリ

チル基を除去すると、従来7工程を要していた5位に遊離の水酸基をもつチオグリコシド4を4工程で調製することができた。

5位への核酸塩基の導入は、DMF中水素化ナトリウムにより4の5位水酸基をアルコキシドとした後、2-クロロピリジンや2-クロロ-4-メトキシピリミジンを用いることにより収率よく行うことができた(スキーム4)。

2. 分子内 N -グリコシル化反応の条件検討¹⁸⁾

はじめに、市販の2-クロロピリジンから容易に得られた分子内グリコシル化基質5を用いて、反応条件を検討した(スキーム5)。我々が以前から使用していたチオグリコシドの活性化法である N -プロモスクシンイミド(NBS)を用いて反応を試みたところ、反応系は複雑となったが、その中で目的とする N -グリコシル化合物としては、5'位に臭素が置換した生成物7が16%の収率で単離された。これは、反応中間体として生成するピリジニウム塩に対して系内に生じているスルフェニルプロミドが反応するために生成したと考えることができる。そこで、次に、生成するピリジニウムイオンと安定な対イオンを形成し、かつ活性化後の共存物が反応中間体に悪影響を及ぼすことのないように配慮して、活性化剤として、ジメチル(メチルチオ)スルホニウムテトラフルオロボラート[Me₂S(SMe)BF₄]を試みた。ジクロロメタン中で反応を行うと、ピリジニウム塩と思われる沈殿が生じるのが観察され、引き続き飽和炭酸ナトリウム

水溶液で処理すると、糖 5 位のエーテル結合が加水分解された *N*-グリコシド 8 が 77% で、その他にアノマー位での加水分解物 9 が 10% の収率で得られた。

Scheme 5

ピリジン誘導体を用いたモデルで良好な結果を得ることができたので、次に実際のピリミジンヌクレオシドの合成に進むこととした(式 1)。分子内グリコシル化基質

えて、分子間で反応が起こった結果生じたと思われる生成物 12 が確認された(表 1, run 1)。この分子間反応を抑える目的で、次に希釈条件で反応を行ったところ、分子間生成物は減少したものの、目的とする *N*-グリコシドの収率向上にはつながらなかった(run 2)。そこで、さらに反応溶媒や加水分解の塩基性条件について検討し、溶媒をアセトニトリル、加水分解を水酸化ナトリウム水溶液で行うことにより、よい収率で目的物が得られることを見いだした(run 4)。また、これと同様の条件下で、基質のチオグリコシドの α 体と β 体でそれぞれについて反応を行ったが、アノマーの立体配置による反応性の差は観察されなかった。以下、特に記載のない限り、グリコシル化反応は run 4 の条件を用いて行っている。

得られたピリミジンヌクレオシド誘導体の 4 位のメトキシ基を酸性条件下で加水分解することにより 2'-デオキシウリジン誘導体へ、またアンモニアで処理することにより 2'-デオキシシチジン誘導体へ容易に変換することができた(スキーム 6)。

Scheme 6

詳細は省略するが、同様のルートにより、チミジン誘導体も立体選択的に β アノマーのみとして合成している。

3. 2', 3'-ジデオキシヌクレオシド類の合成¹⁹⁾

2', 3'-ジデオキシヌクレオシドおよびその 3' 置換体は、3'-アジドチミジン (AZT) に代表されるようにエイズの治療薬など医薬上重要な化合物として知られている。これらを核酸塩基とジデオキシ糖のカップリングによって合成する場合、従来の方法では、アノマーの混合物となり、しかもその分離は困難な場合が多い。従って、それらの合成には、天然由来のヌクレオシドの糖水酸基をデオキシ化する手法が主に選ばれている。しかし、天然には存在しない修飾塩基をもった 2', 3'-ジデオキシヌクレオシドに対する薬効の研究のための試料や最近注目されている L 型糖をもった 2', 3'-ジデオキシヌクレオシド²⁰⁾ を得るためには、カップリング反応を経る

Table 1 Intramolecular glycosylation of pyrimidine substrate 6

Run	Activation conditions	Yields/%		
	Hydrolysis conditions	10	11	12
1	CH ₂ Cl ₂ (0.05 M) sat Na ₂ CO ₃ , r.t., overnight	47	15	13
2	CH ₂ Cl ₂ (0.004 M) sat Na ₂ CO ₃ , r.t., overnight	48	33	trace
3	CH ₃ CN (0.004 M) sat Na ₂ CO ₃ , r.t., overnight	71	5	trace
4	CH ₃ CN (0.004 M) 1N NaOH, 0 °C, 2.5 h	82	4	trace

6 を用いて先と同様の条件で試みたところ、目的とする *N*-グリコシド 10 とアノマー位加水分解生成物 11 に加

ことが必須となる。従って、これらの β 体のみを合成する簡便なグリコシル化法は、有機合成上大変有用である。そこで、2', 3'-ジデオキシヌクレオシド類の合成に対して分子内グリコシル化反応の適用を試みた。

市販のラクトンより 5 工程で調製した 1-チオグリコシド **15**²¹⁾ に、先に述べた方法と同様にしてピリミジン塩基を導入し、分子内反応の基質 **16a, b** を得た(スキーム 7)。そして、やはり同じく先のグリコシル化条件に付したところ、目的とするジデオキシヌクレオシド誘導体 **17a, b** を良好な収率で β アノマーのみとして得ることができた。これらのグリコシド生成物も同様に酸処理およびアンモニア処理することでウリジン体 **19a**, チミジン体 **19b** およびシチジン体 **20** へと変換できた。

Scheme 7

さらに、3' 置換体の合成も検討した(スキーム 8)。1-チオ-2'-デオキシアラビノペントフラノシド **21**²²⁾ から出発して、5 位を保護した後 3 位に立体反転を伴ってアジド基およびフルオロ基を導入し、5 位の保護基を除去して **22a, b** とした。次に、これらを水素化ナトリウムで処理し、2-クロロピリミジン誘導体を作ることによって、分子内グリコシル化基質 **23a, b** とした。ここでは、反応中にアジド基やフルオロ基が β 脱離して、2, 3-不飽和糖が副生してしまうので、反応温度をこれまでよりも低くして、この副反応を抑える必要があった。次いで、これらをグリコシル化条件に付すと、収率よく目的とするヌクレオシド誘導体 **24a, b** を得ることができた。ここで、特筆すべきことは、これらの基質の反応では、これまでのようなアノマー位加水分解生成物が全く検出

されず、目的物のみが生成したことである。これは、糖 3 位に導入した置換基による効果であると思われるが、その詳しい理由は不明である。引き続き酸処理により、AZT **25a** および 3'-フルオロチミジン (FLT) **25b** を得た。このスキームは、冒頭で触れたように、チオグリコシドが糖水酸基の保護・脱保護や修飾反応においてはアノマー炭素の保護基としての役割を演じ、同時に、グリコシル供与体としても優れた働きをすることを如実に示した例と言えよう。

Scheme 8

4. 非天然型塩基をもつ 2'-デオキシヌクレオシドへの応用²³⁾

次に、さまざまな含窒素複素環化合物を用いて本分子内グリコシル化反応を行い、塩基部修飾ヌクレオシドの立体選択的合成を試みた。まず、2'-デオキシ-4'-デアミノシチジンの合成を考え、2-クロロピリミジンを用いた反応を検討した(スキーム 9)。調製した分子内グリコシル化基質 **26** を先の条件に付したところ、目的とする *N*-グリコシドは全く得られず、アノマー位加水分解物 **27** のみが生成した。図 1 に示したように、報告されている 2-メトキシピリミジン **28**, 2-メトキシピリミジン **29**, 2, 4-ジメトキシピリミジン **30** の共役酸の pK_a 値によれば²⁴⁾, 2-メトキシピリミジンの値だけが他と比べて非常に小さい。すなわち、4 級オニウム塩を形成しにくいことを示している。このことから、本分子内反応においても、オキソニウム中間体からピリジニウム中間体への変換が進まず、そのため単にアノマー位での加水分解に終わったものと考えている。

Scheme 9

Fig 1 pK_a Values of conjugate acids of 28-30.

続いて、2-クロロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジンを用いた検討結果をスキーム 10 に示した。この分子内反応では、*N*-グリコシドとしては *N*¹ のみグリコシル化を受けた生成物 32 が得られた。なお、*N*¹-グリコシドであることは、¹H NMR における NOE 実験により 6 位のメチルとアノマー位プロトン間に NOE が観察されたことにより確認している。Vorbrüggen らは、ルイス酸を用いる 6-メチルウラシルとリボースのカップリング反応では、*N*¹-グリコシドと *N*³-グリコシドの混合物を与え、*N*³ 置換体の方が優先して生成することを報告しており²⁵⁾、本分子内グリコシル化反応で、*N*¹-グリコシドのみが位置選択的に得られたことは特筆に値する。

Scheme 10

スキーム 11 には、ピリダジンスクレオシドの合成例を示した。報告されている分子間の反応による 2'-デオキシ誘導体の合成では、アノマー混合物となっているが²⁶⁾、分子内反応では、 β 体のみを高収率で得ることができた。なお、この反応では、活性化の時間を短くする程よい結果が得られた。

一方、ピラジン誘導体 36 を用いた反応では、反応系が複雑となり、目的とする *N*-グリコシド 37 は β 体の

Scheme 11

みで生成したものの、その収率は低いものであった(スキーム 12)。反応温度を -78 °C に下げた反応も試みたが、アノマー位加水分解物 38 の回収量が増えたのみで、37 の収率の向上には至らなかった。

Scheme 12

6-アザチミン誘導体 39 の分子内グリコシル化は、 -78 °C で行くと満足できる収率で目的とする β -ヌクレオシド 40 を得ることができた(スキーム 13)。この反応では、アノマー位加水分解物 41 のほかに未反応の原料も 10% 回収しているため、多少の収率向上の余地が残されている。

Scheme 13

最後に5員環複素環化合物として、チアゾールを用いた反応についても検討した(スキーム14)。その結果、 β -N-グリコシド43は24%の収率で得られたが、分子間でグリコシル化が進行した生成物44も22%副生した。チアゾールの窒素は求核性が高く、希釈条件下でも分子間反応が制御できないことを示しているものと思われる。

Scheme 14

以上のように、さまざまな含窒素複素環化合物を用いて分子内グリコシル化を検討した。はじめに試した単純なピリミジン誘導体26では、全くN-グリコシドが生成しないという予想外の結果であったが、これは複素環中の窒素原子の塩基性(求核性)に起因しているものと思われる。その他にも、活性化を短時間で終了させたり、低温で反応させたりすることによって収率の向上する場合や、どのようにしても収率の向上が実現できなかったものなど、結果は用いる複素環によってケースバイケースであった。そのような中、分子間反応では位置異性体の混合物となることが報告されている4-メトキシ-6-メチルピリミジン誘導体の反応では、1位でのみ反応が進行するという、分子内反応ならではの選択性を見いだすことができた。

5. 2,3-不飽和糖を用いる分子内グリコシル化反応

2',3'-不飽和ヌクレオシドの中には2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシチミジン(d4T)のように、抗HIV活性を有するものが知られている。しかしながら、それらの合成法として、2,3-不飽和フラノシドを直接グリコシル供与体として使用し、成功した例は報告されていなかった²⁵⁾。そこで、不飽和糖の分子内グリコシル化反応によって、それら有用なヌクレオシド誘導体が合成できるかどうかを調べることにした。

まず、式2に示したとおり、2,3-不飽和1-チオペントフラノシド45を基質とする分子内反応では、期待した2',3'-不飽和ヌクレオシド46は全く得られず、糖の3位にピリミジンが導入された1',2'-不飽和ヌクレオシド

47が84%の収率で β 体のみとして生成した²⁸⁾。これは、活性中間体であるアリルオキソニウムイオンに対してピリミジンの窒素が攻撃する際に、8員環を形成するC1位での攻撃よりも6員環中間体を形成するC3位での攻撃の方が、速度論的に有利であるためと思われる。最近、新たな抗ウイルス剤として核酸塩基を糖の2位あるいは3位に導入したイソヌクレオシドと呼ばれる化合物が注目されているが²⁹⁾、それらの合成は必ずしも容易ではない。ここに示した反応は、3'-イソヌクレオシドの簡便な合成手法としての展開も期待できる。

続いて、同様に2,3-不飽和1-チオヘキソピラノシドを糖部分としてもつ基質48の分子内反応を試みた³⁰⁾。通常反応条件である-20 °Cで行った場合は、2',3'-不飽和ヌクレオシド49が13%、1',2'-不飽和ヌクレオシド51が41%の収率で生成し、そのほかにアノマー位加水分解物50が29%生成した(表2, run 1)。0 °Cで同様に行った反応では、糖3位にピリミジンが導入された生成物51の収率が向上した(run 2)。これは、スキーム

Table 2 Intramolecular glycosylation of 48.

Run	Temp /°C	Time/h	Yields/%		
			49	50	51
1	-20	4	13	29	41
2	0	5	10	10	73
3	0	16	8	8	59

15に示すように、2,3-不飽和ヘキソピラノシドから生成するアリルオキシニウムイオンから生じるC1-ピリミジニウム中間体とC3-ピリミジニウム中間体は、どちらも同じ環員数となるため、速度論的には中間体形成に関してはどちらも大きな差はないが、C1-ピリミジニウム中間体は容易に開環するためアリルオキシニウムイオンと平衡状態にあり、徐々により熱力学的に安定なC3-ピリミジニウム中間体へと収束してゆく機構によって説明できる。しかし、さらに反応時間を延長した反応では、生成比に変化は見られず、おそらく生成した中間体が徐々に分解するためと思われるが、全体の回収率が低下してしまった(run 3)。

以上のように、2,3-不飽和糖の分子内グリコシル化反応では、フラノース、ピラノースのどちらの場合にもC3位での核酸塩基の導入が優先することが明らかとなった。

6. 5'-デオキシ-5'-置換ヌクレオシドのワンポット合成³¹⁾

さて、これまでは、分子内グリコシル化反応によって生成するピリミジニウム中間体に、水酸化物イオンを作用させ加水分解してきたが、この中間体を適当な求核試薬で処理すれば、5'位にその求核剤が導入された5'-デオキシ-5'-置換ヌクレオシドがワンポットで合成できると考えられる(式4)。

近年、修飾アンチセンスオリゴヌクレオチドの研究に

において、5'位にヘテロ原子を導入したヌクレオシドを材料とした、非リノ酸エステル型オリゴマーの合成が盛んに試みられている³²⁾。上述の仮定によって得られるヌクレオシドは、そのようなオリゴマー合成の際の部品として有用であると考えられる。そこで、分子内グリコシル化に引き続いて、さまざまな求核剤を作用させることを試みた。

まず、含窒素求核剤についていくつか検討した結果を表3に示した。アジ化ナトリウムを加えたときには、反応溶媒のアセトニトリルにほとんど溶けないために、目的とする反応は進行しなかったが(run 1)、アジ化テトラブチルアンモニウムを用いたところ、5'位にアジドが導入されたヌクレオシド52を71%の収率で、またアノマー位にアジドが置換した副生成物53を7%で得た(run 2)。ここで得られた5'-アジドヌクレオシドは簡便な還元操作によって5'-アミノ体へ変換することが可能である。直接アミノ基を導入する試みとして、ベンジルアミンやトシルヒドラジンを用いたが、5'置換体は全く得られなかった(run 3, 4)。

Table 3 One pot synthesis of 5'-nitrogen-substituted nucleosides.

Run	Nucleophile	Nu	Yields/%	
			52	53
1	NaN ₃	N ₃	— ^a	—
2	Bu ₄ N N ₃	N ₃	71	7
3	BnNH ₂	BnNH	—	(58) ^b
4	<i>p</i> -TsNHNH ₂ /i-Pr ₂ NEt	<i>p</i> -TsNHNH	—	81

a) Compound 10 (Nu=OH in 52) was obtained in 67% yield

b) The yield of 1'-4-disubstituted product

次に、チオール類を用いて検討した(表4)。ベンゼンチオールのみを加えたところ、目的とする5'-フェニルチオヌクレオシド52が70%の収率で生成し、通常の加水分解によって生成するヌクレオシド10が同時に12%確認された(run 1)。この反応では、反応が進行するに従って系内に酸(HBF₄)が生成するので、それがグリコシル化反応に悪影響を及ぼすことが懸念される。そこで、生成する酸を捕捉する目的で塩基として*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを共存させたところ、生成物は5'-フェニルチオ体のみとなった(run 2)。*p*-ニトロベンゼンチオール/*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを用いた場合にも同様に5'-*p*-ニトロフェニルチオ体52が75%の収率で得られたが(run 3)、*p*-メトキシベンゼン

Table 4 One-pot synthesis of 5'-sulfur-substituted nucleosides.

Run	Nucleophile	Nu	Yields/%		
			52	10	11
1	PhSH	PhS	70	12	-
2	PhSH/ <i>i</i> -Pr ₂ NEt	PhS	74	-	-
3	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ SH/ <i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ S	75	-	-
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ SH/ <i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ S	37(40)	-	-
5	PrSH	PrS	—(6)	49	28
6	PrSH/ <i>i</i> -Pr ₂ NEt	PrS	—(56)	11	-

The number in parentheses is a yield of 5'-PhS product (Nu=PhS).

チオールを用いたときには、5'-*p*-メトキシフェニルチオ体と5'-フェニルチオ体のほぼ1:1の混合物となった(run 4)。さらに、脂肪族チオールとして、プロパンチオールを用いたときには、5'位にプロピルチオ基が置換した生成物は全く得られず、5'-フェニルチオ体が56%生成した(run 6)。

このような結果を与えた原因は、次のような機構によるものと考えている(スキーム16)。基質であるチオグリコシドがジメチル(メチルチオ)スルホニウムテトラフルオロボラートによって活性化されると、系内にはメチルフェニルジスルフィドが生成する。ここへ、例えばプロパンチオールとアミンを加えると、プロパンチオールはピリジニウム中間体に対して不活性で求核剤として働かず、系内のメチルフェニルジスルフィドとの平衡によって交換が起き、生じたベンゼンチオールがピリジニウム中間体の5'位を攻撃するために、5'-フェニルチオ置換体が生成したというものである。*p*-ニトロベンゼンチオールの場合には、その酸性が高いために、*p*-ニトロフェニルチオラートイオンのみが求核剤として働いているが、*p*-メトキシベンゼンチオールでは、ベンゼンチオールとの酸性度の差が小さいために、先と同様の平衡が存在し、*p*-メトキシフェニルチオ基とフェニルチオ基の1:1の置換体が生じたと考えることができる。

Scheme 16

上記以外の求核剤として、ハロゲンの導入を目的として、フッ化テトラブチルアンモニウムやヨウ化テトラブチルアンモニウムを求核剤とした反応を試みたが、い

れも目的とする置換生成物は得られず、前者の場合は10を主生成物として、後者の場合は11を主生成物として確認するのみであった。また、増炭反応を目的として、テトラブチルアンモニウムシアニドを用いた反応では、低収率(16%)ながら目的物が確認されたものの、主生成物は10であった(52%)。

以上のように、置換基に制約はあるものの、分子内グリコシル化反応と同時にアジド基やアリールチオ基を5'位に導入したヌクレオシド誘導体をワンポットで合成できることを明らかにした。

7. 分子内反応を利用したデオキシピラノシルヌクレオシドの合成とヌクレオシド抗生物質への応用^{33, 34)}

天然には、amicetinに代表されるデオキシ-β-ヘキソピラノシルヌクレオシドを構成成分とする抗生物質の一群がある。そこで、分子内グリコシル化反応を上記のヘキソピラノシルヌクレオシドの合成に適用し、さらに amicetin 類の基本骨格となる cytosamine の合成を計画した(図2)。

Fig 2 Structure of amicetin family antibiotics.

まず、cytosamine の合成計画として、ヘキソピラノシルヌクレオシド部分と4-アジド-4,6-ジデオキシグルコース(amosamine)部分を別々に合成し最後にこれらをカップリングすることとし、はじめに必要な2',3'-ジデオキシヘキソピラノシルヌクレオシドの合成を分子内反応を用いて行うこととした。

分子内グリコシル化反応の基質は、市販のグルカール54を出発として、常法によりチオグリコシド56とし4位ヒドロキシル基をベンジルエーテルとして保護した59aと、*p*-メトキシベンジル基を導入した59bの2種類を準備した(スキーム17)。

ジメチル(メチルチオ)スルホニウムテトラフルオロボラートを用いた分子内グリコシル化反応では、4位の保護基Rがベンジル基の時、2',3'-ジデオキシヘキソピラノシルヌクレオシド60aを56%の収率で得たが、同時にアノマー位で加水分解された誘導体61aも23%副生した。種々反応条件を変え60aの収率改善を検討したが、望ましい結果は得られなかった。しかし、Rを*p*-メトキシベンジル基にするとこの副生は抑えられ、同じ

Scheme 17 Reagents and conditions: (a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / \text{MeOH}$ (b) H_2 , Pd-C (c) PhSSiMe_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (d) NaOH (e) TrCl / Py (f) NaH, BnBr / DMF (g) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} / \text{BuOH}$ (h) NaH, 2-chloro-4-methoxypyrimidine / DMF, -50 to 0°C (i) $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH(OMe)}_2$, $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2 / \text{DMF}$ (j) NaBH_3CN , $\text{Me}_3\text{SiCl} / \text{MeCN}$

条件下で目的とするヌクレオシド **60b** を 79% の収率で得ることができた。この 4 位の保護基の効果の詳細は不明であるが、ベンゼン環のパラ位に電子供与基が置換したことが、反応中間体のオキソニウムイオンを不安定化し (through-bond interaction), 平衡がピリミジニウム中間体の方へ傾いたことが考えらる。

Scheme 18

試みた。ベンジル基は通常の方法で効率良く除去することができなかったが、*p*-メトキシベンジル基の DDQ による開裂は高収率で進行した (スキーム 18)。こうして、分子内グリコシル化反応を用いることによって、 β -ヘキソピラノシルヌクレオシド部分を立体選択的に調製することができた。

もう一つの糖部分を構成している amosamine に相当する糖は以下のようにガラクトースより合成した (スキーム 19)。すなわち、市販のガラクトースペンタアセタート **64** を出発とし、まずこれを、アノマー位の保護と同時に将来グリコシル化剤として使用することを考え、常法によりチオグリコシドに変換した。引き続き、アセチル基を除去し、4, 6 位の水酸基をベンジリデン基で保護した後、2, 3 位の水酸基をベンジルエーテルとして保護し、**66** とした。酸性条件下、ベンジリデン基を除去し **67** とした後、まず、6 位を選択的にトシル化し、次いで還元反応により 6-デオキシ体 **68** とした。続いて、4 位をメシル化した後にアジ化ナトリウムによって置換し、立体化学の反転した 4-アジド体 **69** へ変換した。グリコシル化反応の後、このアジド基を還元することでアミノ基とすることができる。

Scheme 19

引き続き、得られた 2', 3'-ジデオキシヘキサピラノシルヌクレオシド **60a, b** を用いて、6 位水酸基のデオキシ化を行った。すなわち、ヨウ素-トリフェニルホスフィンにより一旦ヨード基へ変換し、これを還元的に除去して 6-デオキシ誘導体とした。次に 4 位の脱保護を

最後に、このようにして得たチオグリコシドを用いて先に合成したヌクレオシド **63** をグリコシル化することで、cytosamine に相当する骨格を構築した (スキーム 20)。チオグリコシド **69** を直接活性化し、グリコシル供与体とすることも試みたが、収率、アノマー選択性に問題があったので、一旦フッ化糖 **71** に変換した後に、塩化スズ (II) と銀塩を用いる手法により、目的とする α -グリコシド **70** を選択性よく得ることができた。得られた生成物 **70** は、すでに報告されている方法³⁵⁾ によって cytosamine に変換することが可能であり、ここにその形式合成が完了した。

Scheme 20

8. 4-チオ糖への分子内グリコシル化反応の応用³⁶⁾

4'-チオヌクレオシド(図3)は、近年、新しいタイプの抗ウイルス剤として注目されており、さまざまな誘導体が合成され、その活性が試験されている³⁷⁾。それらの合成は、核酸塩基と4-チオ糖のカップリングによって行われるが、従来のヌクレオシド合成と同様、 β -アノマーを選択的に得ることは難しく、また、アノマー混合物からの β 体の分離も困難な場合が多い。そこで、これまで検討してきた分子内グリコシル化反応を応用することを計画した。

Fig. 3 4'-Thionucleosides

はじめに、2-デオキシ-1,4-ジチオグリコシド³⁸⁾より調製した分子内グリコシル化基質72を用いて、従来の条件を含めたさまざまな方法でグリコシル化を検討したが、目的とする β -4'-チオヌクレオシドは得られず、アノマー位加水分解物か分子間反応によるN-グリコシドの生成が確認されるのみであった(式7)。いくつかの例を表5に示した。わずかに4'-チオヌクレオシド誘導体が得られた場合も、アノマー混合物であり、分子内反応が進行しているとは考えがたい(run 3)。このような結果を与えた原因として、糖部分がテトラヒドロチオフェン環となったことで、ピリミジン環の1位窒素とアノマー炭素間との距離が離れ、分子内反応が不可能になってしまったことが考えられる。事実、そのことを支持するX線データも報告されている³⁹⁾。そこで、ピリミジン

Table 5 Intramolecular glycosylation of 4-thioribofuranoside 72.

Run	Activator	Temp.	Yields/%		
			73	74	75
1	Me ₂ S(SMe)BF ₄	-20 °C	0	50	26
2	Me ₂ S(SMe)OTf	-78 to -30 °C	0	42	15
3	NIS-TMSOTf	-78 °C	6 ^a	0	32

a) anomeric mixture

と糖5位との結合を、スルフィド結合に変えれば再び両者の距離が近づくのではないかと考えた。冒頭でも触れたように、分子内グリコシル化によるヌクレオシド合成の試みとして、リボースと核酸塩基をスルフィド結合で繋いだ基質を用いた例はこれまでいくつか報告されているが、4-チオ糖で行われた例はない。そこで、基質合成から検討を始めた。

必要となる5位に脱離基を有する1,4-ジチオ糖77の合成は困難を極めた。これは、スキーム21に示したようなエプスルホニウムイオン中間体78を容易に形成してしまうため^{40, 41)}、途中の単離操作を省略して一気にチオールへと変換を試みた場合も、反応系は複雑となり、目的とするチオール79の収率は低いものであった。

Scheme 21

そこで、脱離基を導入せずにチオールへ変換する手法として、畑らのピリジルスルフィド形成反応⁴²⁾と武井らのアリールスルフィドとグリニャール試薬のクロスカップリング反応⁴³⁾を組み合わせることを思いついた(スキーム22)。このクロスカップリング反応は、本来

アリールスルフィド結合を開裂し、グリニャール試薬と新たに炭素-炭素結合を形成するためのものであるが(ここでは2-メチルピリジンが生成している)、逆に見れば、チオールを生成する反応と見なすことができる。そこで、この手法を取り入れた1,4-ジチオペンタフラノシド **80**, **76** の5位水酸基のチオールへの変換を試みたところ、収率良く目的物 **82**, **84** を得ることに成功し、分子内グリコシル化の基質 **85**, **86** を調製することができた(式 **8**, **9**)。スキーム **22** に示した手法は、1級アルコールのチオールへの変換法として、一般への応用も十分可能であると思われる。

Scheme 22

このように、4-チオ糖の分子内グリコシル化基質を準備することができたので、次にグリコシル化について検討した。まず、チオール化の検討の途中で得られた5位にピリジルチオ基を導入した基質 **81**, **83** を用いて反応を試みたところ、目的とする *N*-グリコシドが生成したが、それらは5'位にベンジル(あるいはフェニル)およびメチルジスルフィド結合を持つ4'-チオヌクレオシドの混合物 **87**, **89** と5'-チオール体が系内で二量化したジスルフィド **88**, **90** であった(式 **10**, **11**)。前者のジスルフィドの生成機構は後にまとめて考察するが、後者の二量体は本来の反応によって生成した *N*-グリコシドが、塩基による加水分解の際に空気酸化されてジスルフィドとなったものと思われる。これらのジスルフィドは、酸性条件下亜鉛末により還元すると共に同じチオールを単一のアノマーとして与えることを確認している(スキーム **23**)。

生成物の構造は予想外であったが、望む分子内グリコ

Scheme 23

シル化反応自体は進行していることが確認できたので、引き続き、ピリミジンを導入した基質を用いて同様に反応を検討した。2-デオキシ誘導体 **85** を用いたときの結果を表 **6** に示した。活性化剤を2当量使用した反応では、5'-ジチオ誘導体 **92** が17%で、アノマー位加水分解物 **93** が36%得られ、その他は複雑な構造の混合物であった(run 2)。さらに、反応温度を下げ、3当量の活性化剤を作用させると、**92** の収率はやや向上したが、反応系はやはり複雑であった(run 3)。2,3-ジデオキシ誘導体 **86** からは、2当量の活性化剤を用いたときに5'-ジチオ体 **94** が23%、アノマー位加水分解物 **95** が8%で生成したほか、テトラヒドロチオフェン環が開環したジスルフィド誘導体 **96** が16%確認された(表 **7**, run 2)。その他の反応条件についても検討したが、同様に反応系は複雑であった(run 3, 4)。

得られた5'-ジチオ-4'-チオヌクレオシド **92**, **94** は、

Table 6 Intramolecular glycosylation of substrate **85**.

Run	Equiv. of Activator	Temp.	Yields/%	
			92	93
1	1.1	-20 °C	19	—
2	2.0	-20 °C	17	36
3	3.0	-35 °C	27	25

Table 7 Intramolecular glycosylation of substrate 86.

Run	Equiv. of Activator	Solvent	Temp.	94	95	96
1	1.1	MeCN	-20 °C	17	12	5
2	2.0	MeCN	-20 °C	23	8	16
3	3.0	MeCN	-35 °C	18	6	11
4	2.0	CH ₂ Cl ₂	-20 °C	28	15	12

還元条件によりチオール 97, 98 とし, 類似する 4'-チオヌクレオシドの報告されているアノマー位の 1H NMR の結合定数より^{44, 45)}, β 体のみであることを確認した (式 14, 15)。

5'-ジチオ体の生成や開環したジスルフィドの生成はスキーム 24 のような機構によると考えている。すなわち, これまでの反応のようなピリミジニウム中間体 99 の C5 位での水酸化物イオンの攻撃は, この場合観察されず, ピリミジン環の 2 位に攻撃するルート a により中間体 100 が生成し, さらに塩基性条件であるため矢印のような電子移動によってジチオ誘導体 94 が生じたものと考えた。また, C1 位で水酸化物イオンが攻撃するルート b によって生じる中間体 101 からは, そのままクエンチによって 95 が生じる場合と, 矢印のような電子移動による開環反応によりアルデヒド 96 が生成したものと考えられる。

以上のように, 残念ながら本分子内グリコシル化法は 4'-チオヌクレオシドの合成手法としては一般性に欠けることが明らかになった。2-アルキルチオピリジンと 4-アルコキシ-2-アルキルチオピリミジンもこの反応性のわずかな違いが分子内反応の成否の分かれ目となってしまった。

Scheme 24

おわりに

本研究は, 筆者らが財団法人野口研究所に在職中に行ったものであり, 当時卒業研究生として協力していただいた学生の方々, また職員として協力いただいた田口理恵氏 (現アベンティスファーマ株式会社) に感謝の意を表します。また, 研究所の顧問として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。最後に, 本研究の一部は文部省科学研究費補助金 (K.S.) および有機合成化学協会味の素研究企画賞 (H.S.) の援助を受けて行ったもので, この場に記してお礼申し上げます。

(2001 年 4 月 25 日受理)

文 献

- 1) 平間正博, 化学増刊 114 「天然物化学の新しい展開」, 化学同人 (1988), p 117
- 2) Si を使った例: M. Bols, T. Skrydstrup, *Chem. Rev.*, **95**, 1253 (1995)
- 3) G. Stork, H. S. Suh, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7054 (1991)
- 4) Y.-C. Xin, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 864
- 5) D. Mazéas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1383 (1994)
- 6) F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9376 (1991)
- 7) G. Stork, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1087 (1992)
- 8) M. Bols, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 913
- 9) Y. Ito, T. Ogawa, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1765 (1994)
- 10) T. Ziegler, R. Lau, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1417 (1995)
- 11) Y. Mizuno, C. Kaneko, Y. Oikawa, *J. Org. Chem.*, **39**, 1440 (1974)
- 12) H. I. E. Subbagh, L.-J. Ping, E. Abushanab, *Nucleos. Nucleot.*, **11**, 603 (1992)
- 13) 杉村秀幸, 大隅賢二, 筋野敬子, 有機合成, **53**, 780 (1995)

- 14) M. E. Jung, C. Castro, *J. Org. Chem.*, **58**, 807 (1993)
- 15) 例えば, R. J. Ferrier, R. H. Furneaux, "Methods in Carbohydrate Chemistry", Vol. 8, Eds. by R. L. Whistler, M. L. Wolfrom, Academic Press; New York, 1980, p 251
- 16) F. D. Tropper, F. O. Andersson, C. Grand-Maitre, R. Roy, *Synthesis*, 1991, 734
- 17) K. Sujino, T. Yosida, H. Sugimura, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6133 (1996)
- 18) K. Sujino, H. Sugimura, *Chem. Lett.*, 1993, 1187
- 19) K. Sujino, H. Sugimura, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1883 (1994)
- 20) 例えば, T.-H. Lin, X. Guo, M.-Z. Luo, M.-C. Liu, Y.-L. Zhu, G. E. Dutschman, S. B. Pai, M.-M. Li, Y.-C. Cheng, *Nucleos. Nucleot.*, **14**, 619 (1995)
- 21) K. Sujino, H. Sugimura, *Synlett*, 1992, 553
- 22) H. Sugimura, K. Osumi, T. Yamazaki, T. Yamaya, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1809 (1991)
- 23) H. Sugimura, M. Motegi, K. Sujino, *Nucleos. Nucleot.*, **14**, 413 (1995)
- 24) H. Vorbrüggen, G. Höfle, *Chem. Ber.*, **114**, 1256 (1981)
- 25) U. Niedballa, H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.*, **39**, 3660 (1974)
- 26) D. J. Katz, D. S. Wise, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **25**, 813 (1982)
- 27) 最近, 我々のグループでは 2, 3-不飽和 1-チオフラノシドを供与体とする分子間反応によって, 温和な条件で, 比較的良好な立体選択性で相当するヌクレオシドが合成できることを明らかにした (ref. 17)
- 28) K. Sujino, H. Sugimura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 2541
- 29) Z. M. Nuesca, V. Nair, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2485 (1994)
- 30) H. Sugimura, *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*, **19**, 629 (2000)
- 31) H. Sugimura, Y. Katoh, *Chem. Lett.*, 1999, 361
- 32) 例えば, I. Idziak, G. Just, M. J. Damha, P. A. Giannaris, *Tetrahedron Lett.* **34**, 5417 (1993)
- 33) H. Sugimura, K. Sujino, *Nucleos. Nucleot.*, **17**, 53 (1998)
- 34) H. Sugimura, K. Watanabe, *Syn. Commun.*, **31**, 83 (2001)
- 35) C. L. Stevens, J. Nemecek, G. H. Ransford, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3280 (1972)
- 36) H. Sugimura, R. Taguchi, K. Sujino, R. T. Walker, *Nucleic Acid Symposium Series*, No.39, 9 (1998)
- 37) 例えば, S. G. Rahim, N. Trivedi, M. V. Bogunovic-Batchelor, G. W. Hardy, G. Mills, J. W. T. Selway, W. Snowden, E. Lit-

ler, P. L. Coe, I. Basnak, R. F. Whale, R. T. Walker, *J. Med. Chem.*, **39**, 789 (1996)

- 38) M. R. Dyson, P. L. Coe, R. T. Walker, *Carbohydr. Res.*, **216**, 237 (1991)
- 39) É. Bozó, S. Boros, J. Kuszmann, E. Gács-Baitz, *Carbohydr. Res.*, **290**, 159 (1996)
- 40) E. L. Hancox, R. T. Walker, *Nucleos. Nucleot.*, **15**, 135 (1996)
- 41) V. E. Marquez, L. S. Jeong, M. C. Nicklaus, C. George, *Nucleos. Nucleot.* **14**, 555 (1995)
- 42) I. Nakagawa, K. Aki, T. Hata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1983, 1315
- 43) H. Okamura, M. Miura, H. Takei, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 43; H. Takei, M. Miura, H. Sugimura, H. Okamura, *Chem. Lett.*, 1979, 1447
- 44) M. R. Dyson, P. L. Coe, R. T. Walker, *J. Med. Chem.*, **34**, 2782 (1991)
- 45) G. Rassu, P. Spanu, L. Pinna, F. Zanardi, G. Casiraghi, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1941 (1995)

PROFILE

杉村秀幸 横浜国立大学教育人間科学部・助教

〔経歴〕1985年東京工業大学大学院総合理工学研究科生命化学専攻博士課程修了(理学博士)。同年(財)野口研究所研究員。1998年より現職。〔専門〕有機合成化学, 天然物化学

筋野敬子 Raylo Chemicals Inc. Senior Research Chemist

〔経歴〕1991年千葉大学大学院理学研究科修士課程修了。同年(財)野口研究所研究員。1995年東京工業大学博士(理学)。1996年よりカナダアルバータ大学化学科客員研究員。2000年より現職。〔専門〕有機合成化学, 酵素反応, プロセス化学。〔連絡先〕

他機関賞のお知らせ

笹川科学研究助成の募集について

標記助成の平成14年度募集が行われています。詳細は下記連絡先へお問い合わせ下さい。

1. 助成対象: 人文科学, 社会科学, 自然科学(医学を除く), またはそれらの境界領域に関する研究を行う
平成14年4月1日現在35歳以下の若手研究者。
 2. 助成金額: 1研究課題あたり年間100万円を限度。
 3. 応募締切: 9月3日(月)から10月31日(水)〈必着〉
- 連絡先: 107-0052 東京都港区赤坂1-2-2 日本財団ビル5F
(財)日本科学協会 笹川科学研究助成係 (TEL 03-6229-5365, FAX 03-6229-5369, e-mail: jss@silver.ocn.ne.jp URL: <http://www.jss.or.jp>)