ヌクレオシドの糖部分における炭素-炭素結合の構築：不飽和糖ヌクレオシドの有用性

原口 一広*
伊藤 佳治
田中 博道

Carbon-Carbon Bond Formation at the Sugar Portion of Nucleosides: Synthetic Potential of Unsaturated-sugar Nucleosides

Kazuhiro Haraguchi*, Yoshiharu Itoh, and Hiromichi Tanaka

Unsaturated-sugar nucleosides have been shown to serve as versatile substrates for constructing C-C bond at the sugar portion. Various types of appropriate reactions were adopted to 1',2', 2',3', 3',4', and 4',5'-unsaturated derivatives. These are electrophilic addition followed by substitution with organosilicon and organoaluminum reagents, radical-mediated 1,2-acyloxy migration of the adducts, nucleophilic addition of benzenethiolate followed by radical substitution, aldol reaction of an enol ester, Pd-catalyzed cross-coupling and halogen-lithium exchange reactions of nucleosidic vinyl bromides, S_N2' reaction, addition reaction of carbon radicals, and epoxide ring opening with organometallic reagents. Consequently, C-C bond formation at the 1', 2', 3', 4', and 5'-positions of nucleoside became possible.

Key words: nucleoside, unsaturated sugar, carbon-carbon bond formation, organometallic reagent, electrophilic addition, nucleophilic addition, nucleophilic substitution, radical reaction, palladium-catalyzed cross-coupling, halogen-lithium exchange reaction.

はじめに

核酸の構成単位であるヌクレオシドの糖部フラノース環上に新たな置換基が導入された糖部修飾型ヌクレオシドは、様々な生物活性を示すことが知られている¹⁾。ヌクレオシドの糖部分にヘテロ原子を導入するには、求核置換反応や求電子付加反応を利用できるが、炭素官能基を導入する目的には、糖部分の水酸基を酸化して得られるアルデヒドやケト体に対する炭素求核剤の1,2-付加反応や Wittig 反応が主として用いられてきた。

筆者らは、核酸有機化学の領域において炭素-炭素結合形成反応には、ほとんど利用されることのなかった不飽和糖ヌクレオシド(図1, ウラシル誘導体で例示)²⁾に着目し、糖部二重結合の多彩な反応性を利用する新規な炭素鎖導入法の開発研究を進めてきた。不飽和糖ヌクレオシドを基質とするアニオンの化学については、すでに昨年の本誌で紹介した³⁾。本稿では、求電子付加反応と引き続き有機金属試剤の反応、ラジカル反応、 S_N2' 反応、エポキシ環の開裂反応などを用いる糖部分への炭素鎖導入法について述べる。

R = protecting group

Fig. 1

1. 1',2'-不飽和ヌクレオシドの化学変換

1.1 面選択的求電子付加-求核置換反応を用いる1'-炭素置換ヌクレオシドの合成⁴⁾

ヌクレオシド系抗生物質 angustmycin C(図2)⁵⁾の発見が契機となり、1'位に炭素置換基を有するヌクレオシド誘導体の合成が報告されてきた。従来の合成法はあらかじめ1'位炭素置換糖誘導体を調製し核酸塩基と縮合させるもので、種々の塩基を有する化合物を合成できる反面、1'位炭素官能基の多様性に問題を残していた。筆者らは、1',2'-不飽和ヌクレオシドに対する求電子付加反応によって1'位に脱離基を導入し、引き続き炭素

* 昭和大学薬学部薬品製造化学

()

* School of Pharmaceutical Sciences, Showa University

()

Fig. 2

求核剤との置換反応を行う合成経路を立案した。この反応によって立体選択的に β -ヌクレオシドを合成する(炭素求核剤を1'位 α 側から反応させる)ためには、2'位 β 側からの隣接基関与が必要になる。

1',2'-不飽和ウラシルヌクレオシド1とピバリン酸/トリエチルアミン/*N*-ブロモコハク酸イミド(NBS)とを反応させたところ、望みの立体化学を持つ付加体2を得ることができた(スキーム1)。反応系からトリエチルアミンを除くと、ピバリン酸の求核性が低下してオキソニウム中間体が介在するために、*syn*-付加体が優位に生成する。またピバリン酸の代わりに酢酸を用いると付加体は不安定であり、単離の過程でウラシルと2-ブromo-2-デオキシリボノラクトンに分解する。鍵中間体2は、反応混合物をショートカラムで粗精製したのち、結晶化によって単離することができる。

1'位における求核置換反応にはシリコン試剤およびアルミニウム試剤を用いた。表1には、その結果をまとめた。アリル化の場合にはシクロ体4(25%)が副生するが、いずれの反応においても β -ヌクレオシド3のみが生成し、筆者らの期待したとおり2'位臭素原子の隣接基関与が有効に機能していることを示している。

1.2 1,2-アシルオキシ転位によるアノメリックラジカルの生成：1'-炭素置換アラビノフラノシルヌクレオシドの合成⁶⁾

先に得られた付加体2の脱ブロモ化を目的として、ベンゼン中、AIBNの存在下、 Bu_3SnH によるラジカル還元を行った。その結果、予期に反して2'-デオキシ体は

Table 1 Reaction of 2 with organosilicon and organoaluminum reagents.

entry	reagent	Nu in 3	yield of 3
1	$\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 / \text{SnCl}_4$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	65%
2	$\text{Me}_3\text{SiCN} / \text{SnCl}_4$	CN	80%
3	$\text{Ph}(\text{OSiMe}_3)\text{CH}=\text{CH}_2 / \text{SnCl}_4$	CH_2COPh	69%
4	$\text{Me}(\text{OSiMe}_3)\text{CH}=\text{CH}_2 / \text{SnCl}_4$	CH_2COMe	30%
5	Me_3Al	Me	73%
6	Et_3Al	Et	59%
7	$\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CAIEtCl}$	$\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$	76%

得られず、 α -ウリジン誘導体5とウリジン誘導体6(5/6 = 10/1.3)の混合物が得られた。この事実は、初期に生成した2'-炭素ラジカルAから1,2-アシルオキシ転位を経て、アノメリックラジカルBが生成したことを示している(スキーム2)。そこで、アノメリックラジカルとアクセプターとの反応による1'位での炭素-炭素結合形成反応について検討した。

スキーム2の反応によって α -ウリジン5が主生成物となった事実は、Bと Bu_3SnH との反応における立体化学が2'-*O*-ピバロイル基の立体配置によって支配されていることを示唆している。従って β -ヌクレオシドを立体選択的に得るためには、1'位および2'位の立体配置が2とは逆の付加体が必要となる。糖部3',5'位の水酸基を(*ジ-tert*-ブチル)シリレン基で保護した1',2'-不飽和ウリジンを、ブromo-ピバロイルオキシ化すると望みの立体化学を持つ α -*anti*-付加体7のみを得ることができるが、リジッドな環状構造のために1,2-アシルオキシ転位の効率が悪い。よりフレキシブルな1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル基でも α -*anti*-付加体8が選択的に得られたので、このものを基質として採用した。

アリルトリブチルスズ、3-ブromo-2-メチルアクリロ

Scheme 1

Scheme 2

Fig. 3

ニトリル, β -(トリブチルスタニル)スチレンなどのアクセプターの共存下に8のラジカル反応を行うと, アノメリックラジカルCを経由して目的とする1'-炭素置換アラビノフラノシルウラシル9a-cを立体選択的に合成することができた(図3)。

上記の求電子付加および付加体のラジカル反応は,

1',2'-不飽和アデニンヌクレオシドにも用いることができ, α -anti-付加体10とラジカルアクセプターとの反応によって1'-炭素置換アラビノフラノシルアデニン11a-cを合成した。

1.3 1',2'-不飽和ヌクレオシドに対するベンゼンチオール⁷⁾の求核付加

2'-デオキシヌクレオシドの1'位にラジカルを発生させるための基質としては, 1'-ピバロイル体12⁸⁾が知られていたが(図4), その合成には多工程を要した。筆者らは, 1',2'-不飽和ヌクレオシドにベンゼンチオールを付加させることにより簡便にラジカル前駆体が合成できると考えた。

Fig. 4

3,4-ジヒドロ-2H-ピランに対して塩化水素の存在下にベンゼンチオールを反応させると, 求電子付加が起こるが⁹⁾, 酸性条件で不安定な1',2'-不飽和ヌクレオシドにこの方法は適用できない。事実, 1',2'-不飽和ウラシルヌクレオシド1とベンゼンチオールとの反応を酸触媒の添加なしに行っても, フラン誘導体13が生成してくる。この反応では付加体14も得られるが, 原料の消失には5日間を要し収率もかンぱしくない。

反応系にトリエチルアミンを添加すると, 1時間で反応は完結し, 94%の収率で14(α/β = 85/15)を単離できた。種々のパラ置換ベンゼンチオールを用いてこの付加反応の速度を比較してみると, 酸性度の高いチオールほど速やかに付加することがわかった。化合物1のUV吸収極大がウリジン誘導体よりも14 nmも長波長側にあることから, ウラシル環とフラノイドグリカル部分が同一平面上に位置するコンホメーションを取っていることが予想される。従って, 1が1aとの共鳴混成体として存在することが(図5), 1'位へのベンゼンチオレート⁷⁾の求核攻撃を可能にしているものと推定している。ウラシル塩基6位または糖部2'位にメチル基を有する15や16(図6)では, 1のようなUV吸収極大の長波長シフトは認められず, これらの化合物ではベンゼンチオレートが反応しない。単純なグリカルである17の場合にも

Fig. 5

Fig. 6

原料を回収するだけであった。

ここでは詳細については述べないが、この反応は塩基部分がチミンやアデニンの場合にも進行し、付加体を高収率で与える。また、これらの付加体からアノメリックラジカルを発生させ、アクセプターと反応させることで1'-炭素置換-2'-デオキシヌクレオシドを合成することもできた。

2. 2',3'-不飽和ヌクレオシドの化学変換

2.1 ヌクレオシド 2',3'-エノールエステル: 求電子置換反応による 3'-炭素置換ヌクレオシドの合成¹⁰⁾

はじめでも述べたようにヌクレオシドの糖部分におけ

る炭素置換基の導入には、糖部カルボニル基に対する炭素求核剤の 1,2-付加反応や Wittig 反応が主として用いられ、炭素求電子剤を用いた反応例の報告はなかった。そこで筆者らは、アルドール反応による 3'-炭素置換ヌクレオシドの合成を計画した。塩基性条件下における 2'-ケトヌクレオシドの異性化を回避するために¹¹⁾、その合成等価体であるエノールエステル 21 を用いることにした(スキーム 3)。

ウリジン誘導体 18 にジフェニルジセレンドと水素化ホウ素ナトリウムから調製したフェニルセレンドアニオンを反応させて 3'-β-フェニルセレンド 19 を得た。脱ピバロイル化、5'-O-シリル化および 2'-O-アシル化により 20 へと変換した。化合物 20a を *m*-CPBA で処理したところ、生成したセレンオキシドの *syn*-脱離は速やかに進行したが、精製中に加水分解を受け 2'-ケト体が生成した。一方、20b からは目的とするエノールエステル 21 をほぼ定量的な収率で調製することができた。

メチルリチウムを用いて 21 からエノラートを発生させ、ベンズアルデヒド/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を反応させるとアルドール付加物 22a が生成した。化合物 22a は容易に逆アルドール反応を受けるために、“one-pot”で L-SelectrideTM による還元を行い、引き続きアセチル化により 23 として単離した。また反応混合物をメシルクロリドで処理してエノン 24a とし、さらに 1' 位における異性化を防ぐために、Luche 還元に付してアリルアセテート 25a へと変換した。一方、脂肪族アルデヒド(アセトアルデヒド、イソブチルアルデヒド)を求電子剤として用いると、生成する付加物 22b および 22c はシリカゲル

Scheme 3

カラムによる精製の段階で脱水が起こり、エノン 24b, 24c として単離された。各々をヒドリド還元のもの、アセチル化によりアリルアセテート 25b および 25c を得ることができた。

2.2 ヌクレオシド 2',3'-ビニルプロマイド: 2'-および 3'-炭素置換 d4 ヌクレオシドの合成¹²⁾

2',3'-ジデヒドロ-3'-デオキシチミジン (d4 T, stavudine) は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤として臨床で用いられているエイズ治療薬である¹³⁾。毒性の軽減や耐性ウイルスに有効な化合物を見出すべく、現在までに種々の d4 ヌクレオシド (d4 Ns) 誘導体が合成されているが、2'- または 3'-炭素置換体の一般性のある合成法は知られていなかった。ハロゲン化ビニルはパラジウム触媒によるクロスカップリング反応ではビニルカチオンとして、ハロゲン-リチウム交換反応ではビニルアニオンとして機能し炭素-炭素結合を構築できる。筆者らはプロモビニル構造を有する 2',3'-不飽和ヌクレオシドが、d4 Ns の 2' 位または 3' 位に広範囲の炭素置換基を導入するための有用な中間体になると考えた。そこで、セレノキシドの *syn*-脱離反応を利用するプロモビニル体の合成とその炭素-炭素結合形成反応について検討した。

筆者らは、 β -ヒドロキシセレニド 26 の 2' 位水酸基の臭素化と引き続くセレノキシドの *syn*-脱離反応により、目的とするプロモビニル体を合成できると考えた (スキーム 4)。一般に β -ヒドロキシセレニドはトリエチルアミンの存在下、塩化チオニルと反応させると脱離反応

Scheme 4

が起こりアルケンを与えるが¹⁴⁾、この反応をアミンの非存在下で行うと、 β -クロロセレニドが得られることが知られていた¹⁵⁾。そこで、26 を四塩化炭素中、臭化チオニルで処理したところ、生成する“2',3'-up”セレニラ

ニウム中間体を臭化物イオンが求核攻撃して、プロモセレニドの位置異性体 (27a, 27b) の混合物が 38% の収率で得られた。収率の改善を目的として、反応時間や臭化チオニルの当量数を検討したが良好な結果は得られなかった。一方、上述した報告に反して、反応系にトリエチルアミンを添加すると脱離反応は起こらず、26 (10%) を回収するとともに 27 が 56% の収率で得られた。塩基としてイミダゾールを用いたところ、収率は 72% にまで向上した。実際には、27 の安定性に問題があったので、臭素化反応の混合物を直ちに酸化して *syn*-脱離を行い、28a を 38%, 28b を 42% の収率で合成した。この方法によってアデニンヌクレオシド 29 から、30a を 33%, 30b を 41% の収率で得た (図 7)。

Fig. 7

パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応はヌクレオシドの塩基部分の反応として繁用されていたが、糖部分における炭素-炭素結合形成に用いられた例は皆無であった。3'-プロモビニル体 28b を DMF 中、トリエチルアミンの存在下、末端アセチレンとの Sonogashira coupling に付したところ、3'-エチニル体 31a および 31b を得ることができた (図 8)。Stille らによ

Fig. 8

て反応性が高いと報告されているトリブチルビニルスズとのカップリングは比較的温和な条件下進行し、(DMF/60 °C/1 h), 3'-ビニル体 (31c) を与えた。これに対して、3'-フェニル体 (31d) や 3'-メチル体 (31e) の合成に用いたテトラフェニルスズやテトラメチルスズとの反応は極めて遅くジオキサン中、100 °C で 1-2 日間の加熱撹拌を要した。これらの反応をアデニンヌクレオシド 30b に適用して 32a-d を合成したが、フェニルスズならびにメチルスズとの反応では対応する 3'-炭素置換

体の生成は認められなかった。

つぎにハロゲン-リチウム交換反応を検討した。3'-プロモビニル体 **28b** を 2 当量のブチルリチウムで処理し、10 分後に 5 当量のベンズアルデヒドを加えたところ、目的物である **33b** の生成は全く認められず、ウラシルとともに 55% の脱プロモ体 **33a** が得られた。ウラシルの生成は 4' 位の水素原子の引き抜きによる δ -脱離の結果と考えられることから、塩基性の高いビニルリチウム中間体が求電子剤を加える以前に 4' 位水素原子によってプロトン化されるものと想定した。事実、リチウム化の直後にベンズアルデヒドを加えると低収率(8%)ながらも **33b** を得ることができた。

そこで、あらかじめ **28b** とベンズアルデヒド(10 当量)の THF 溶液を調製し、ブチルリチウムを徐々に滴下していく“*in situ* trapping”法を採用したところ、3'-炭素置換体 **33b** を 84% の収率で合成することができた(表 2)。この方法を用いると、少量の **33a** は副生するものの、ウラシルの生成は完全に抑えることができた。ヨウ化メチルやイソブチルアルデヒドとの反応も、**33c** ならびに **33d** を好収率で与えた。同様の方法を用いて、2'-プロモビニル体 **28a** から 2'-炭素置換(**33e**, **33f**)を合成した。

3. 3',4'-不飽和ヌクレオシドの化学変換

面選択的 S_N2' 反応による 4'-炭素置換 d4 ヌクレオシドの合成¹⁶⁾

アリルアセテート構造を持つ 3',4'-不飽和ヌクレオシド **34** を基質として、求核剤による S_N2' 反応が可能ならば 4' 位における新規な炭素-炭素結合構築法を開発できると考えた。

ルイス酸として $BF_3 \cdot OEt_2$ を用い、**34** とアリルトリメチルシランとを $-40^\circ C$ で反応させると、 S_N2' 反応が進行し目的とする 4'- α -アリル-d4 U **35a** (33%)と、その立体異性体 **35b** (14%)および脱離生成物 **36** (30%)が得られた(スキーム 5)。4'- α -アリル体 **35a** の立体化学は、保護基のベンゼン環による磁気異方性効果によってウラシル塩基 5 位のプロトンが高磁場シフトすることで確認した。

添加するルイス酸を $SnCl_4$ に変えると、反応は $-78^\circ C$ で完結し、単離収率および面選択性 (**35a**: 74%,

33a $E^1 = E^2 = H$

33b $E^1 = H, E^2 = CH(OH)Ph$

33c $E^1 = H, E^2 = Me$

33d $E^1 = H, E^2 = CH(OH)CHMe_2$

33e $E^1 = CH(OH)Ph, E^2 = H$

33f $E^1 = Me, E^2 = H$

Table 2 Halogen-lithium exchange reaction of **28a** or **28b** by *in situ* trapping method.

entry	substrate	electrophile	product (isolated yield)
1	28b	PhCHO	33b (84%)
2	28b	MeI	33c (53%)
3	28b	Me_2CHCHO	33d (75%)
4	28a	PhCHO	33e (54%)
5	28a	MeI	33f (38%)

35b: 5%)が大きく向上するとともに **36** の副生も抑えることができた。図 9 には、他の有機シリコン試剤と **34** との反応の結果を示した。4'-アセトニル体 **37** および 4'-フェナシル体 **38** は、求核剤としてシリルエノールエーテルを用いて合成した。フェナシル体の合成の場合には、 S_N2 反応も併発し 2'-置換体 **40** が副生した。4'-シアノ体 **39** は、シアノトリメチルシランを用いて合成した。

反応基質 **34** では、脱離基であるアセトキシ基はフラノース環の 2' 位 β 側に位置していた。 α 側にアセトキシ基を有するシトシンヌクレオシド **41** のアリル化もシアノ化も $SnCl_4$ の存在下 $-30^\circ C$ で進行し、4'- α -アリル体 (**42a**) および 4'- α -シアノ体 (**43a**) を主生成物として与えた(図 10)。 S_N2' 反応の立体化学に関して、求核剤が脱離基と同じ面から反応することはよく知られた事実であるが、本反応の基質として用いた 3',4'-不飽和ヌクレオシドの場合には、脱離基の立体配置に関係なく 4' 位 α 側からの求核攻撃が主として起こっていることになる。この結果は、フラノース環内酸素原子の関与によるオキソニウム中間体の介在を示唆しているものと思われる。

Scheme 5

Fig. 9

Fig. 10

4. 4',5'-不飽和ヌクレオシドの化学変換

4.1 ラジカル付加反応による5'位での炭素鎖伸長¹⁷⁾

4',5'-不飽和ヌクレオシドに対する炭素ラジカルの付加反応によって、5'位における炭素鎖の伸長を行った。2',3'位水酸基をイソプロピリデン保護した44aとPhCOSePhをベンゼン中、AIBN/Bu₃SnHの共存下に反応させたところ、ベンゾイルラジカルが5'位を攻撃して生成する4'-炭素ラジカルがウラシル塩基に1,4-付加した45が得られた(図11)。一方、2',3'位をシリル

Fig. 11

保護した44bを基質に用いて本反応を行ったところ、塩基部分に対する付加は全く起こらずα-L-リキソフラノシル誘導体46aが単一の生成物として得られた(表3)。ラジカル前駆体としてPhSeCO₂EtやPhSeCH₂CO₂Etを用いた場合にも、各々47aおよび48aのみが生成した。

Table 3 Radical addition reaction to 44b-d.

entry	substrate	radical source	R'	product (isolated yield)
1	44b	PhSeCOPh	COPh	46a (73%)
2	44b	PhSeCO ₂ Et	CO ₂ Et	47a (55%)
3	44b	PhSeCH ₂ CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et	48a (89%)
4	44c	PhSeCO ₂ Et	CO ₂ Et	49a (37%), 49b (28%)
5	44d	PhSeCO ₂ Et	CO ₂ Et	50a (5%), 50b (30%)
6	44d	PhSeCH ₂ CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et	51a (7%), 51b (45%)

これらの反応では立体的にかさ高いシリル基がフラノース環のα面を遮蔽しているために、中間体として生成する4'-ラジカルがもっぱらβ面でBu₃SnHと反応したものと考えられる。比較的立体障害の小さなアセチル基で保護した基質44cとPhSeCO₂Etのラジカル反応では、49aとともにβ-D-リボフラノシル体49bが得られた。β-D-リボヌクレオシドの生成比を改善する目的で、遊離のヌクレオシド44dを基質として用いた。この場合、溶解度の問題でベンゼンは使用できないがDMF中、60-70℃でPhSeCO₂EtおよびPhCH₂CO₂Etとの反応を行ったところ、望みの立体化学を有する50bおよび51bが主生成物となった。

2'位水酸基を欠く4',5'-不飽和チミジン52(図12)を用いてPhSeCO₂Etとの反応を行ったところ、4'-炭素ラジカルによるBu₃SnHからの水素原子引き抜きがα面からもβ面からもほぼ均等に起こり、53aと53bがそれぞれ27%, 29%の収率で生成した。従って、先に述べた4',5'-不飽和ウリジン44bの反応でα面が遮蔽されたのは、2'位シリル基の3'位シリル基に対する“支柱効果(buttressing effect)”によるものと考えられる。3'位β側にアセトキシ基を配置した54を用いると、55のみが79%の収率で生成する。

Fig. 12

4.2 4',5'-エポキシヌクレオシドの求核的開環反応による4'-炭素置換ヌクレオシドの合成¹⁸⁾

AZT (zidovudine) や d4T (stavudine) (図 13) を代表例とするヌクレオシド系エイズ治療薬は、3' 位の水酸基が欠如しているためにチェインターミネーターとして働き HIV の逆転写を阻害する¹³⁾。比較的最近になって 4'-シアノチミジン (56) や 4'-アジドチミジン (57) が、AZT よりも強力な抗 HIV 活性を示すことが報告された。3' 位水酸基を有するこれらの化合物は、既存のヌクレオシド系エイズ治療薬とは異なる作用機序で活性を発現している可能性があり、注目を集めている。また、4'-アジドチミジンの 3' 位水酸基を欠く 58 や 59 が全く活性を示さないとの報告から、「4' 位置置換ヌクレオシドが抗 HIV 活性を示すためには、3' 位水酸基の存在が必須である」というのが定説になっている。

Fig. 13

ヌクレオシドの 4' 位に炭素置換基を導入するためには、ヌクレオシド 5'-アルデヒドの aldol-Cannizzaro 反応により得られる 4'-ヒドロキシメチル体を化学変換す

る手法が主として用いられてきた。筆者らは、4',5'-不飽和ヌクレオシドをエポキシドへ導き、炭素求核剤によって開環する 4'-炭素置換体の合成経路を立案した。エノールエーテル構造を有する 4',5'-不飽和ヌクレオシドは、酸性条件下で容易に求核剤の攻撃を受けると考えられる。そこで、中性条件下、非プロトン性溶媒中で使用できる酸化剤としてジメチルジオキシラン (DMDO) を選択した。

4',5'-不飽和ウリジン 44b を塩化メチレン中、DMDO による酸化に付したところ 4',5'-エポキシド 60 を単一の立体異性体として与えた (スキーム 6)。化合物 60 と

Scheme 6

アリルトリメチルシランとを SnCl₄ の存在下に反応させると、メタノール性アンモニアによる処理ののち、目的とする 4'-α-アリル体 (61) が 90% の収率で得られた。この反応を精査した結果、いくつかの中間体を単離することができ、スキーム 7 の反応機構を想定するに至った。

エポキシドの開環によって 4'-クロロ体 62a および 62b が生成するが、脱離基となるクロル原子が pseudo-axial 結合である 62a では、求核置換反応が円滑に進行しスピロ中間体 63 を与える。一方、塩素原子が pseudo-equatorial 結合となっている 62b では、求核置換反応が不利であるとともにウラシル塩基の立体障害により求核剤の接近が妨げられる。従って、62b はオキソニウムイオン C を経て 62a へ異性化したのち 63 を与える。スピロ体 63 は、トリメチルシリルクロリドの脱離を伴う開環反応により、64 および 65 を経て 4'-α-アリル体 (61) を与えるものと考えている。

エポキシドを経由するアリルトリメチルシランとの反応をアデノシン誘導体 66 に適用すると、4'-α-アリルアデノシン 67 (52%) を、チミジン誘導体 68 からは 69 (80%) を合成することができた (図 14)。

4',5'-不飽和チミジン 68 から調製したエポキシドとトリメチルアルミニウムとの反応では、アリルシランの場合とは異なり、主生成体は4'-β-メチル体 70b (64%)であり4'-α-メチル体 70a の収率はわずかに5%であった(図 15)。この反応では、エポキシドの開裂により生成するオキソニウムイオンがスキーム 8 に示すDとEとの平衡状態となり、5'-アルミネートと3'位のシリル基との間に、立体反発を生じないコンホマー E からの求核攻撃が優先して起こるものと想定した。そこで、3'位β側にシリルオキシ基を配置した 71 のエポキシ化と各種有機アルミニウム試剤との反応を行った。その結果、α側から炭素求核剤が攻撃した4'-α-炭素置換体 72-74 を立体選択的に得ることができた(図 15)。

得られた 72-74 を用い、5'位のアセチル化、脱シリル化、メシル化、メシル酸の脱離を経由して d4 T の4'-炭素置換体である 75-77 へ誘導した(図 16)。これ

らの化合物の抗 HIV 活性を調べたところ、4'-エチニル体 77 に d4 T よりも強い活性が見出された¹⁹⁾。この事実、先に述べた「4'位置換ヌクレオシドが抗 HIV 活性を示すためには、3'位水酸基の存在が必須である」という定説を覆すものである。化合物 77 は、宿主細胞に対

する毒性も、正常細胞に対する毒性の指標となるミトコンドリアのDNA合成阻害の程度もd4Tよりも低く、新規エイズ治療薬の開発におけるリード化合物となることが期待される。

おわりに

これまでヌクレオシドの合成化学において注目されることのなかった不飽和糖ヌクレオシドを利用して、糖部分における新規な炭素-炭素結合反応についての研究を進めてきた。まだ問題は山積しているが、とにかくヌクレオシド糖部分のすべての位置に炭素置換基を導入できるようになった。なかでも、ヌクレオシドレベルの反応では困難であった1'-および4'-炭素置換体の合成に関する研究では、ヌクレオシド化学のおもしろさを満喫できた。今後は、これらの合成方法を適用して、新しい機能を持つヌクレオシド誘導体を創製できればと考えている。

謝 辞 本稿で紹介した研究の成果は、昭和大学薬学部・薬品製造化学教室に在籍した多くの学部学生、大学院生の熱意とたゆまぬ努力の結晶であり、共同研究者として心から感謝の意を表します。また、本研究を遂行するにあたりご助言をいただきました宮坂貞名誉教授に感謝いたします。本研究の一部は文部科学省および日本学術振興会(科学研究費補助金)、上原記念生命科学財団、ならびに薬学研究奨励財団からのご援助により行われたものであり、記してお礼申し上げます。

(2003年5月12日受理)

文 献

- (a) A. Matsuda, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **48**, 907 (1990); (b) E. Ichikawa, K. Kato, *ibid.*, **59**, 331 (2001)
- K. Haraguchi, H. Tanaka, H. Maeda, Y. Itoh, S. Saito, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.*, **56**, 5401 (1991)
- H. Kumamoto, H. Tanaka, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **60**, 145 (2002)
- (a) K. Haraguchi, Y. Itoh, H. Tanaka, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6913 (1993); (b) Y. Itoh, K. Haraguchi, H. Tanaka, E. Gen, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.*, **60**, 656 (1995)
- (a) H. Yüntsen, H. Yonehara, H. Vi, *J. Antibiot. Ser. A.*, **7**, 113 (1954); (b) H. Yüntsen, K. Ohkuma, Y. Ishii, *ibid.*, **9**, 195 (1956); (c) W. Schroeder, H. Hoeksema, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1767 (1959); (d) J. R. McCarthy, R. K. Robins, M. J. Robins, *ibid.*, **90**, 4993 (1968)
- (a) Y. Itoh, K. Haraguchi, H. Tanaka, K. Matsumoto, K. T. Nakamura, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3867 (1995); (b) K. Haraguchi, Y. Itoh, K. Matsumoto, K. Hashimoto, K. T. Nakamura, H. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **68**, 2006 (2003)
- H. Kumamoto, M. Murasaki, K. Haraguchi, A. Anamura, H. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **67**, 6124 (2002)

- (a) J.-T. Hwang, M. M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4311 (1999); (b) C. Chatgililoglu, C. Ferreri, R. Bazzanini, M. Buerra, S.-Y. Choi, C. J. Emanuel, J. H. Horner, M. Newcomb, *ibid.*, **122**, 9525 (2000)
- W. E. Parham, D. M. DeLaitch, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4962 (1954)
- K. Haraguchi, H. Tanaka, Y. Itoh, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 777 (1991)
- (a) M. Kawana, K. Takeuchi, T. Ohba, H. Kuzuhara, *Nucleic Acids Research Symposium Series*, **17**, 37 (1986); (b) K. Minamoto, N. Fujiwara, Y. Hamano, S. Eguchi, *Nucleic Acids Symposium Series*, **21**, 121 (1989)
- (a) K. Haraguchi, Y. Itoh, H. Tanaka, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3391 (1991); (b) K. Haraguchi, Y. Itoh, H. Tanaka, M. Akita, T. Miyasaka, *Tetrahedron*, **49**, 1371 (1991)
- E. De Clercq, *Acquired Immune Defic. Syndr.*, **4**, 207 (1991)
- (a) J. Remion, A. Krief, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3743; (b) G. Wrensford, L. A. Grab, J. M. Salvino, P. G. Williard, *ibid.*, **31**, 4257 (1990)
- A. Krief, *Tetrahedron*, **36**, 2531 (1980)
- (a) K. Haraguchi, H. Tanaka, Y. Itoh, S. Saito, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2841 (1992); (b) K. Haraguchi, H. Tanaka, Y. Itoh, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.*, **61**, 851 (1996)
- K. Haraguchi, H. Tanaka, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 227 (1990)
- K. Haraguchi, S. Takeda, H. Tanaka, *Org. Lett.*, **5**, 1399 (2003)
- K. Haraguchi, S. Takeda, H. Tanaka, T. Nitanda, M. Baba, Y.-C. Cheng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 印刷中

PROFILE

原口一広 昭和大学薬学部薬品製造化学・助教 博士(薬学)

〔経歴〕1989年昭和大学薬学部大学院薬学研究科博士後期課程修了、同年昭和大学薬学部助手、1998年より現職。2000-01年コロラド州立大学化学科博士研究員(M.M.Greenberg教授)。(専門)核酸有機化学。(連絡先) e-mail: [redacted]

伊藤佳治 日本たばこ産業(株)医薬総合研究所・研究員 博士(薬学)

〔経歴〕1994年昭和大学薬学部大学院薬学研究科博士後期課程修了、同年鳥居薬品(株)・研究員、1999年より現職。(専門)有機合成化学

田中博道 昭和大学薬学部薬品製造化学・教授 博士(薬学)

〔経歴〕1971年北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了、第一製薬(株)研究員、北海道大学薬学部助手、東京医科歯科大学専攻生を経て1979年昭和大学薬学部講師、1981年同助教授、1998年より現職。(専門)核酸有機化学