

ヌクレオシド糖部の化学修飾法 Chemical Modification of Sugar Moiety of Nucleosides

廣田耕作、武田良文
Kosaku Hirota and Yoshifumi Takeda

愛知学院大学 薬学部 薬化学講座
Laboratory of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Aichi-Gakuinn University
1-100 Kusumoto, Chikusa, Nagoya 464-8650, Japan

ヌクレオシドの化学修飾法の開発は、抗腫瘍薬あるいは抗ウイルス薬などの代謝拮抗薬の開発やDNAオリゴマーの構造や物性研究に使われる修飾ヌクレオシドの合成に重要である。このような観点から長年にわたり実施してきた研究の中で、糖部化学修飾をキーワードにその成果をまとめたものである。ピリミジン系ヌクレオシドでは、2,5'-dichlorouridine誘導体 (2) および2,3'-anhydrouridine (18~22) を用いて、2', 3', 5'位が高度に化学修飾されたピリミジンヌクレオシドの合成法を開発した。また、プリンヌクレオシドのDIBAL-H還元によってリピチルプリンの極めて効率的な一工程合成法を開発した。ここで得られたリピチルプリンを利用してL-Eritadenineなど2, 3のアシクロヌクレオシド合成へ展開し、本法が入手容易なプリンヌクレオシドからアシクロヌクレオシド合成に有用であることを示した。

Keywords: chemical modification of nucleosides, 2',5'-anhydropyrimidine nucleosides, purine acyclonucleosides, eritadenine

1. はじめに

抗腫瘍薬あるいは抗ウイルス薬として臨床で使用されているヌクレオシド系医薬品は代謝拮抗薬と呼ばれ、核酸合成に係わる酵素の基質と構造的に類似していることが多い。そのため、がん細胞やウイルスでの核酸合成を阻害し、作用を発現することが知られている。ヌクレオシド系代謝拮抗薬の開発の観点から、入手容易な天然のヌクレオシドを利用して、それらの塩基部又は糖部の化学修飾法に関する研究は広範囲に行われてきた¹⁾。核酸塩基部の化学修飾法は、比較的単純で化学修飾される部位も限定されている。一方、糖部の化学修飾法は多岐にわたり、実際に臨床の場で使用されている医薬品も多い。例えば、近年世界中で大きな社会問題となっているエイズ(AIDS: 後天性免疫不全症候群) 治療薬の多くは糖部が化学修飾されたヌクレオシド系化合物である²⁾。これらの抗エイズ薬 (Fig. 1) は、5'位水酸基が三リン酸体へと変換された後、エイズウイルス (HIV: human immunodeficiency virus) に特有の逆転写酵素を阻害して作用を発現することが知られている。

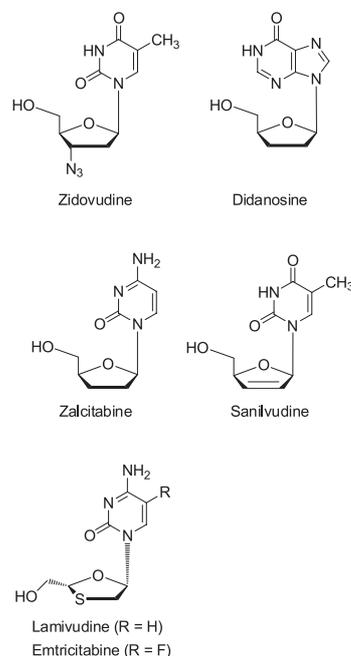


Fig.1

また、ヘルペスウイルス感染症に対して、アシクロ（非環状）系プリンヌクレオシドが治療薬として臨床の場で使用されている³⁾ (Fig. 2)。これら抗ウイルス薬の特徴は、糖部が開環した非環状構造を有することにある。いずれもヌクレオシド5'位水酸基に対応する水酸基を有するため作用を発現する。

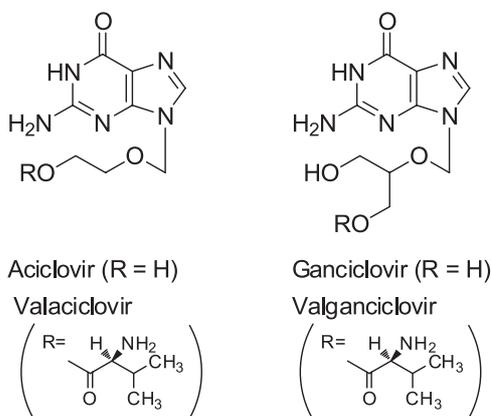


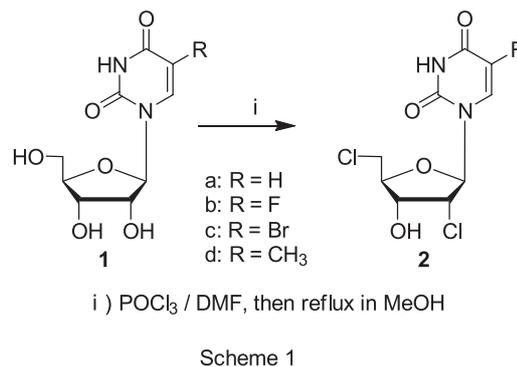
Fig.2

以上、ヌクレオシド糖部の構造変換により合成された誘導体には核酸代謝拮抗活性を示すものが多い。したがって、ヌクレオシド糖部における新規化学修飾法の開発は医薬品化学的に重要な研究課題であり、著者の一人はこのような観点からこれまでに多くの共同研究者とヌクレオシドの糖部化学修飾法の開発研究を進めてきた。以下に、これまでに得られた成果をピリミジン系ヌクレオシドとプリン系ヌクレオシドに分けて概説する。

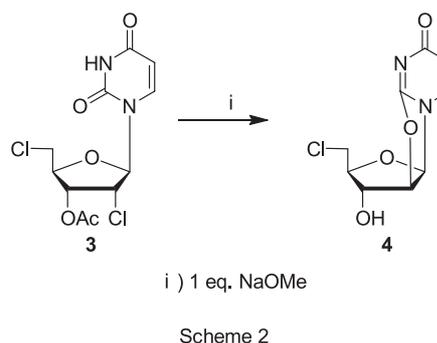
2. ピリミジン系ヌクレオシドの糖部化学修飾

2.1. 2',5'-dichlorouridine を利用する糖部化学修飾

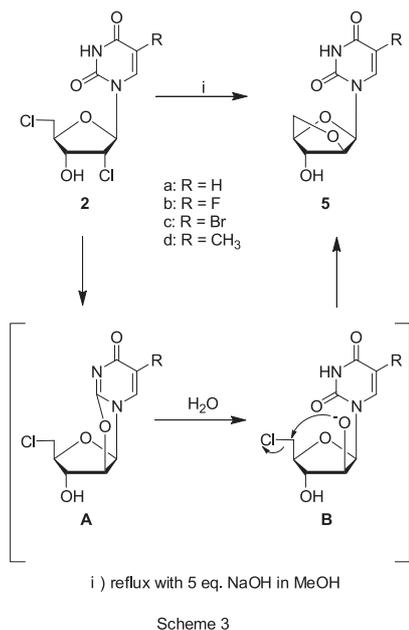
以前に5-formyluridineの合成を目的にウリジン (**1a**) のVilsmeier反応を行ったところ、目的のホルミル化は進行せずに2',5'-dichlorouridine (**2a**) が一工程で生成することを見出した⁴⁾。本合成法は、ウリジンのみならず種々の5-置換ウリジン誘導体に適用可能で、対応するジクロロウリジン (**2b-d**) を高収率で与えた (Scheme 1)。従来法による**2a**の合成としては、2'位及び3'位の水酸基をカルボニル保護⁵⁾ やスルフィニル保護⁶⁾ した5'-chloro誘導体の2'位をクロル化する方法と先に2'位をクロル化した後、更に5'位をクロル化する方法⁷⁾が知られていた。これらの合成法は多段階を要するのに対し、本合成法は極めて簡便で**2**を高収率で与えた。この簡便合成法の発見を契機に、容易に大量に入手できる**2a**を利用したウリジン糖部の化学修飾法の開発に着手した。



2',5'-dichlorouridine (**2a**) は2つのクロルを有することから、いくつかの求核試薬に対する反応性を検討した。これまでにジクロロウリジンと求核試薬との反応はわずか1例報告されているのみである⁷⁾。この例ではジクロロウリジンとして**2a**の3'位水酸基をアセチル化した**3**に1当量のNaOMeを反応させると、NaOMeは求核種としてではなく塩基として反応した生成物である5'-chloro-2',2'-anhydrouridine (**4**) が生成している (Scheme 2)。

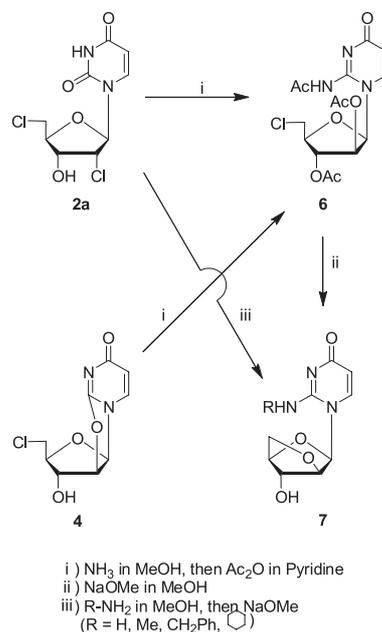


そこで最初に求核試薬としてNaOMeを選らんで、**2a**との反応を検討した。**2a**と過剰 (10当量) のNaOMeと無水メタノール中還流加熱すると2',5'-anhydrouridine (**5a**) が52%の収率で得られた⁸⁾。**5a**の生成機構はScheme 3に示したように、まずNaOMeの塩基性により3位プロトンが引き抜かれ、生じたアニオンが2'位で求核置換して**4**に対応する2,2'-アンヒドロ中間体 (**A**) が生成する。**A**は反応系にわずかに存在する水により加水分解を受けアラビノース中間体 (**B**) となり、5'位への求核攻撃により環状生成物**5**が生成したものと考えられる。したがって、反応系に**1**当量以上の水が必要と考えられ、反応条件を5当量の5規定水酸化ナトリウムをメタノール中で加熱する方法で行ったところ、収率は85%に改善された。他の5-置換ジクロロウリジン (**2b-d**) に本反応を適用した場合も同様に高収率 (85~93%) でアンヒドロ体 (**5b-d**) が生成した⁹⁾。



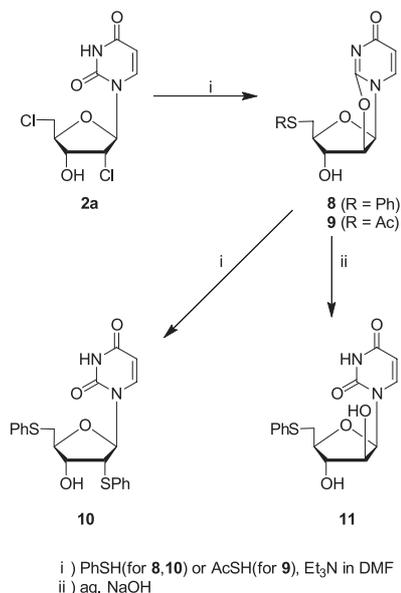
次に求核試薬としてアミン類との反応を検討した。その結果、用いたアミン類が糖部を化学修飾した生成物は得られなかったが、ピリミジン環2位に導入され、更に糖部が2',5'-アンヒドロ型に化学修飾されたイソシチジン誘導体が得られ、新たな合成法の開発に繋がった¹⁰⁾。まず、**2a**をメタノール性アンモニア中、室温で反応させたが生成物は吸湿性で精製が困難なため、引き続き無水酢酸でアセチル化して単一の生成物を97%で得た。得られた生成物は種々の機器データからアセチルイソシチジン誘導体 (**6**) と推測し、更に中間体と考えられる2,2'-アンヒドロウリジン (**4**) を同様にアンモニアと反応後、無水酢酸で処理しても**6**が得られることからその構造は決定された。更に上述した糖部のアンヒドロ化法を適用するため、**6**をNaOMe で処理すると目的の2',5'-アンヒドロイソシチジン (**7**) が得られた。これらの結果からジクロル体 (**2a**) から糖部が2',5'-アンヒドロ体へと化学修飾されたイソシチジンの一工程合成法として確立するため、2, 3のアミン類との反応を試みた。すなわち、**2a**にアンモニア以外にメチルアミン、ベンジルアミン、シクロヘキシルアミンなどのアミン類を反応させたのち、中間体を単離することなくNaOMeで処理すると、いずれの場合にも対応するイソシチジン**7** (R=H, Me, CH₂Ph, cyclohexyl) がワンポットで得られた(Scheme 4)。なお、生成機構は、まず、アンモニア、あるいはアミンが塩基として働き、2,2'-アンヒドロウリジン (**4**) が生成し、次いでアミンが2位を求核攻撃し、アラビノシルイソシチジン中間体となり、塩基 (NaOMe) の処理により**7**へ環化したと考えられる。以上の機構は、2,2'-ア

ンヒドロウリジンとアンモニアとの反応よりイソシチジンが生成することは既に報告されている¹¹⁾ことからも支持される。



糖部に硫黄 (S) を含む官能基の導入法はいくつか知られているが特に5'位に導入した報告が多い¹²⁾。これらの場合いずれもハロゲンやトシル基などの脱離基をもつヌクレオシドにチオール類を反応させている。したがって、ジクロルウリジン (**2a**) との反応に興味もたれ検討した。まず、メタノール中NaOMeの存在下、3当量のチオフェノールを反応させたところ、3種の生成物、いずれも5'位にフェニルチオ基が置換した2,2'-anhydro体 (**8**)、2'-phenylthio体 (**10**)、アラビノース体 (**11**) がそれぞれ39%、21%、8%の収率で得られた。そこでこれらの化合物を選択的に合成する目的で反応条件を種々検討した。その結果、溶媒にDMF、塩基にEt₃Nを用いて、窒素気流下、100°Cでチオフェノールと反応させると2,2'-anhydro-5'-phenylthio体 (**8**) を選択的に74%の収率で得ることができた。同条件下チオフェノールの代わりにチオ酢酸を反応させると5'-acetylthio体 (**9**) が得られた。また、**8**は同条件下2,2'-anhydro-5'-chloro体 (**4**) とチオフェノールとの反応からも得られた。このことより、dichloro体 (**2a**) とチオフェノールとの反応も、これまでと同様 2,2'-anhydro体 (**4**) を中間体として進行していることが認められた。また、2',5'-diphenylthio体 (**10**) は、**8**に当量のチオフェノールをEt₃Nと共にDMF中窒素気流下に反応させることにより87%の収率で得られた。

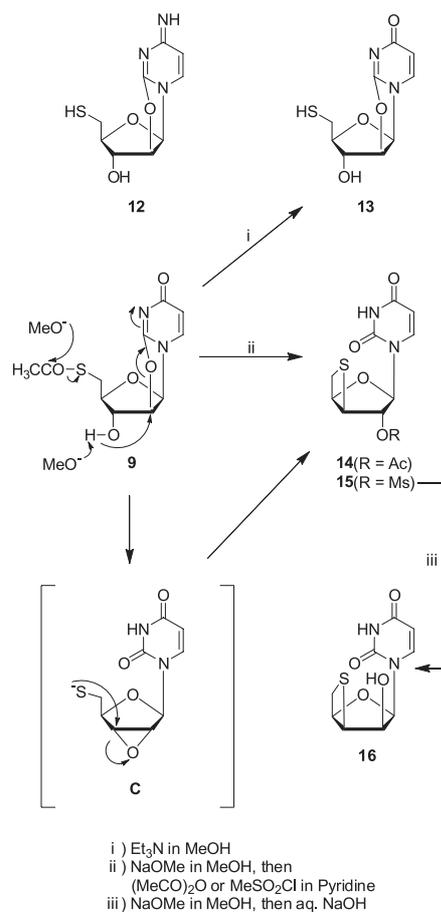
一方、アラビノース体 (**11**) は**8**を加水分解することにより合成した (Scheme 5)。**11**は1-(5-chloro-5-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)uracil¹³⁾ とチオフェノールとの反応により別途に合成してその構造を確認した。以上により5'位にフェニルチオ基が置換した3種の糖部修飾ヌクレオシド (**8**–**11**) の簡便合成法を確立することができた¹⁴⁾。



Scheme 5

5'位にチオール基をもつシチジン誘導体 (**12**) に抗腫瘍活性のあることが報告されている¹⁵⁾。そこで**12**に対応するウリジン誘導体 (**13**) の合成を目的に、先に合成した5'-acetylthio体 (**9**) と塩基との反応を検討した。まずメタノール中Et₃Nを反応させると期待した5'-thiol体 (**13**) が得られたが、塩基としてNaOMeを用いた場合には目的の5'-thiol体 (**13**) とは異なる生成物がTLC上で認められた。しかし、このものは単離精製が困難であったためアセチル化を行い1-(2-acetyl-3,5-epithioxy- β -xylofuranosyl)uracil (**14**) を67%の収率で得た。アセチル化に代えてメシル化すれば対応するメシル体 (**15**) も72%の収率で得られた。また、ここで得られたメシル体 (**15**) をNaOMeで処理して対応する2,2'-anhydro体とした後に、単離することなくNaOH水溶液で加水分解すると、3',5'-epithio- β -lyxofuranosyl体 (**16**) に変換することができた (Scheme 6)^{14, 16)}。これらの構造は各種機器データにより確認された。**14**及び**15**の生成機構は塩基性の強いMeO⁻による3'位水酸基プロトンの引き抜きによりオキシラン中間体 (**C**) となり、これが5'位の脱アセチル化後に生じる5'-チオラートアニオンの3'位への求核攻撃によりチ

エタン環が形成されたものと考えられる。

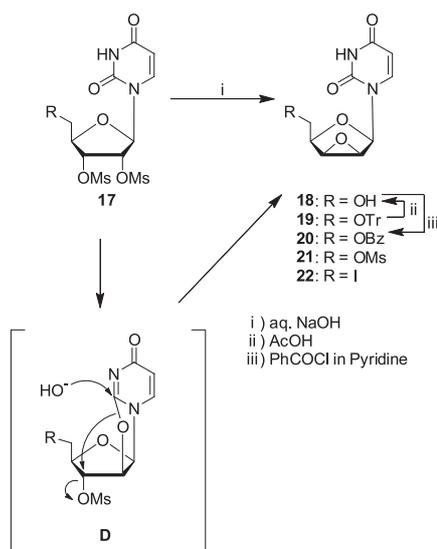


Scheme 6

以上、入手容易な2',5'-dichlorouridine誘導体 (**2**) から糖部が高度に化学修飾された2',5'-anhydrouridine誘導体 (**5**)、2',5'-anhydroisocytidine誘導体 (**7**) 及び3',5'-epithioxy誘導体 (**14**–**16**) の新規合成法を開発することができた。

2.2. 2',3'-anhydrouridine を利用する糖部化学修飾

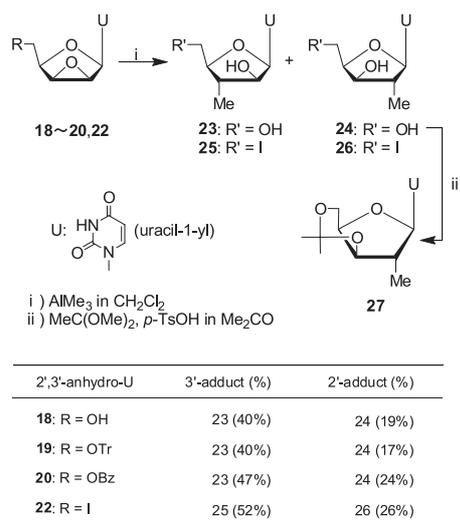
エポキシド化合物と求核試薬との反応はきわめて一般的であり、これまでに多くの報告例がある。この反応性を利用してエポキシ基を含むヌクレオシドと種々の求核試薬との反応による糖部の化学修飾を検討した。まず出発原料に用いた 2',3'-anhydrouridine誘導体 (**18**–**22**) は Scheme 7に示したように2',3'-dimesyluridine (**17**) から中間体 (**D**) を経て簡便に合成することができる¹⁷⁾。これまでに 2',3'-anhydrouridine誘導体との反応性が報告された求核試薬は多数に上るが、いずれの反応でも 3'-付加体を主生成物、2'-付加体を副生成物として与えている¹⁸⁾。そこでこれまでに検討されていないAlMe₃との反応による糖部へのメチル基の導入を検討した。



Scheme 7

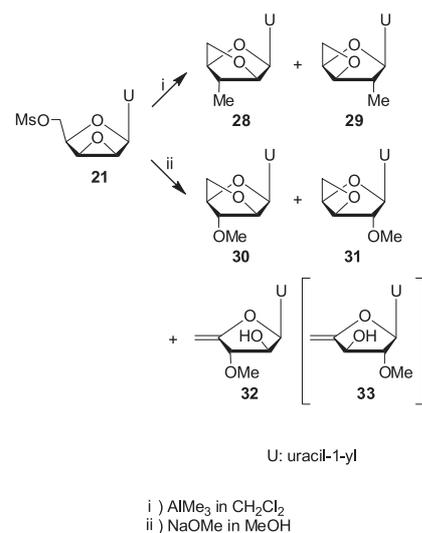
まず5'位が無保護のanhydro体 (18) を過剰のAlMe₃と無水ジクロロメタン中、アルゴン気流下に24時間加熱還流したところ、3'-付加体 (23) と2'-付加体 (24) がそれぞれ40%、19%の収率で得られた。アルミニウム原子は酸素原子に対する親和性が大きいので、5'位酸素原子の影響が考えられる。そこで付加体の生成比に与える影響を調べるため、水酸基を保護した5'-*O*-trityl体 (19) 及び5'-*O*-benzoyl体 (20) と反応させたが、共に脱保護された5'-付加体 (23及び24) が生成した。また、5'位に酸素原子をもたない5'-ヨード体 (22) との反応でも対応する両付加体 (25及び26) が生成した。いずれの場合も3'-付加体と2'-付加体の生成比が約2 : 1であり、期待した5'位酸素原子の付加体生成比への影響は見られなかった (Scheme 8)。なお、23と24の構造決定は、アセトン溶媒中、*p*-トルエンスルホン酸存在下、2,2-ジメトキシプロパンと反応させ、イソプロピリデン化された付加体 (27) を与えたものを2'-付加体 (24) と決定した¹⁹⁾。

次に、5'-*O*-mesyl体 (21) に同様な条件でAlMe₃を反応させたところ興味深い反応が進行した。すなわち、21へのAlMe₃の3'-付加体と2'-付加体が生成後、5'-*O*-mesyl基が脱離能に優れているため、2'-あるいは3'-水酸基が5'位で環化した2',5'-anhydro体 (28) と3',5'-anhydro体 (29) がそれぞれ39%および19%で得られた。そこで21に他の求核試薬でも同様のanhydro体が得られるかどうか検討した。塩基性の強い求核試薬としてMeONaを選び反応させると、Scheme 9 に示したように対応する付加環化体 (30, 31) が得られ、それ以外に4',5'-不飽和-3'-メト



Scheme 8

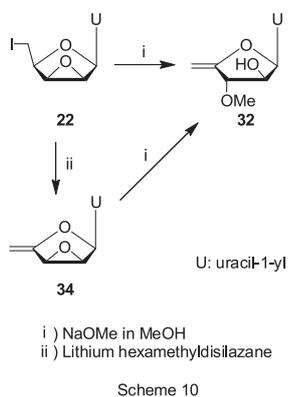
キシ体 (32) も副生した。しかし、32の位置異性体である2'-メトキシ体 (33) の生成は確認されなかった。



Scheme 9

更にメシル基と同様に脱離能を有するヨウ素が5'位に置換した5'-ヨード体 (22) とMeONaとの反応を検討した。その結果、5'-*O*-mesyl体 (21) との反応では副生成物として得られた4',5'-不飽和-3'-メトキシ体 (32) が96%の高収率で得られ、対応する他の生成物は全く確認されなかった (Scheme 10)。本反応において2'-付加体 (33) が全く得られず3'-付加体 (32) が選択的に得られることから、反応機構として最初にオキシラン環に付加するとは考えられず、まず、塩基 (MeO⁻) による4'位プロ

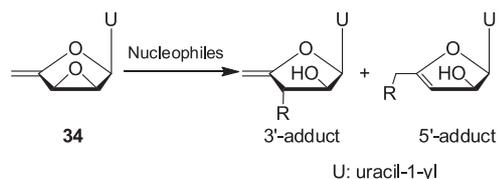
トンの引き抜きによりHIが脱離して、4',5'-不飽和体 (**34**) が生成し、その後**34**の反応性の高いアリル位 (3'位) に MeO^- が選択的に求核付加したものと考えられる。そこで、中間体と考えられる**34**を合成するために**22**をDMF中、求核性のない種々の塩基との反応を検討した。その結果、塩基としてlithium hexamethyldisilazaneを用いて反応させたときに最も高収率 (92%) で**34**が得られた。得られた**34**と MeONa と反応させると4',5'-不飽和-3'-メトキシ体 (**32**) が生成し、他の副生成物は認められなかった。これらの検討から**34**が反応中間体であることが確認された²⁰⁾。



上記の結果から、4',5'-不飽和体 (**34**) は3'-置換-ピリミジンヌクレオシド合成に有用であると考え、種々の求核試薬との反応を検討した。**34**に反応させた求核試薬は Table 1に示したが、これらの内、 AlMe_3 、 BnNH_2 、 $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$ 、 PhCOOH 、および PhCOSH はいずれも3'-付加体のみが比較的好収率で得られ (entry 1-6)、**34**は3'-置換体の合成に優れた化合物であることが示された^{21, 22)}。更に、**34**と Et_2AlCN との反応では、上記の求核試薬との反応と異なり3',4'-不飽和-3'-シアノ体 (**35**) が単一の生成物として得られた。**35**の生成は、Scheme 11に示したように、3'-シアノ付加体 (**D**) が生成した後、シアノ基の強い電子求引性により3'位の水素がプロトンとして5'位へ移動して二重結合の異性化が進行したものと考えれば合理的に説明できる²¹⁾。

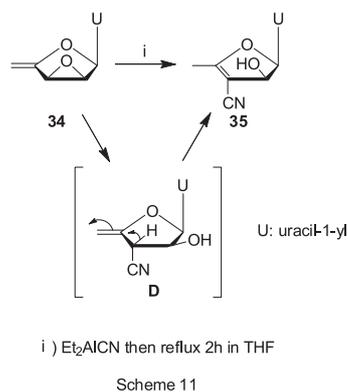
一方、 NaN_3 やチオフェノールなどの求核試薬との反応では、3'-付加体が主生成物として得られたが、これ以外に5'-置換体が副生した (entry 7, 8)。そこで、5'-置換体の生成機構を調べるために、2, 3の実験を行った。まず、3'-アジド体 (**36**) 及び5'-アジド体 (**37**) を室温下、それぞれ $\text{DMSO-}d_6$ に溶解し、経時的に $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定した。その結果、両者は平衡状態にあり、更に従来報告されているアリルアジド転位反応²³⁾と同様

Table 1 Reaction of 4',5'-Unsaturated Epoxyuridine with Nucleophiles



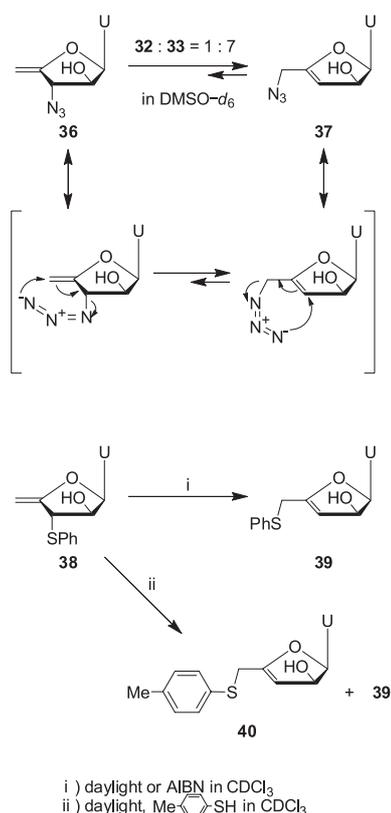
Entry	Nucleophile	Base	R	3'-adduct (%)	5'-adduct (%)
1	AlMe_3	-	Me	81	ND
2	MeONa	-	OMe	80	ND
3	BnNH_2	-	NHBn	81	ND
4	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$	MeONa	$\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$	69	ND
5	BzOH	Et_3N	OBz	61	ND
6	BzSH	Et_3N	SBz	52	ND
7	NaN_3	-	N_3	63	3
8	PhSH	Et_3N	SPh	80	11

ND: Not detectable



に、二級アジド体 (**36**) よりも一級アジド体 (**37**) が生成する方向に平衡が傾いていた。どちらのアジド体からも72時間で平衡に達し、**36**と**37**の生成比は約1 : 7となることが判明した。したがって、本反応では、まず3'-アジド体 (**36**) が生成し、反応中及び精製中に一部が Scheme 12に示したように分子内転位により5'-アジド体 (**37**) が副生したものと考えられる²⁴⁾。

次に3'-チオ体 (**38**) 及び5'-チオ体 (**39**) についても、 CDCl_3 溶液中 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにより詳細に反応を追跡した。その結果、3'-チオ体 (**38**) から5'-チオ体 (**39**) への転位は見られたが、その逆は観察されなかった。また、**38**から**39**への転位反応は、室内光、UV照射、あるいはラジカル開始剤 (AIBN) の添加によって促進され、それぞれ2日間、24時間、4時間で反応が終結した。また、



Scheme 12

38の CDCl_3 溶液中にチオフェノールを添加すると転位が促進され、4-トルエンチオールを添加した交差実験では、5'-(4-tolyl)thio体 (**40**) と**39**の混合物が得られた。これらの事実から本反応は分子間でのラジカル転位と推測される。

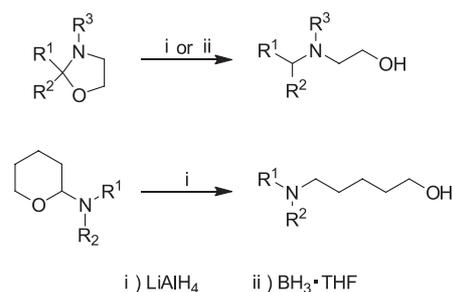
以上、本節ではウリジンから合成容易な2',3'-anhydrouridine (**18–22**) 誘導体 と AlMe_3 との反応を検討中に4',5'-unsaturated-2',3'-anhydrouridine (**34**) の合成法を見出し、これと種々の求核試薬との反応では選択的3'位化学修飾法を開発した。また、これに関連して4',5'-不飽和ウリジンの過酸によるエポキシ化後、共存させたアルコールが4'位を化学修飾する方法も見出した。本節のテーマから少し外れるので詳しくは述べないが、興味のある方は報告を参照されたい²⁵⁾。

3. プリンヌクレオシド糖部の化学修飾²⁶⁾

3.1. DIBAL-Hを用いるプリンヌクレオシドからリビチルプリンへの還元

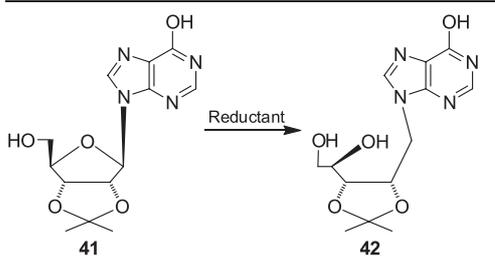
光学活性ヌクレオシド類はその立体配置によって抗ウイルス作用に代表される生物活性に差が認められることが多い。そのため、化学修飾ヌクレオシド類の合成は入手容易な天然からのヌクレオシドを利用する方法が簡便

であり、多数報告されてきた。一方、これをアシクロヌクレオシドの合成²⁷⁾に限れば、別途に合成したキラルアシクロ糖と核酸塩基との縮合により合成されるのが一般的であり、天然のヌクレオシドを利用する合成法は少ない。そのような例として、リボース2',3'部位のジオールを NaIO_4 で酸化開裂後、生じたホルミル基を NaBH_4 でヒドロキシメチル基に還元してセコヌクレオシドとする方法²⁸⁾が知られているのみである。そこで、天然のヌクレオシドからアシクロヌクレオシドの新規合成法を開発することを目的に、リボース環の1'-炭素-酸素結合の還元的開裂反応を検討した。リボース C_1 と同様な環境にあるヘミアミナル構造をもつ化合物の還元について文献調査したところ、Scheme 13に示したように LiAlH_4 ²⁹⁾あるいは $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ³⁰⁾によりC-O結合の還元的開裂が報告されている。また、先に紹介したように現在臨床で使用されているアシクロ系ヌクレオシドはプリン系ヌクレオシドである (Fig. 2)。したがって、ここではプリンヌクレオシドについて上記2つの還元剤やその他の金属ヒドリド還元剤でのリボース環の開裂を検討した。



Scheme 13

まずヌクレオシドとしてTHFへの溶解性に優れている2',3'-isopropylideneinosine (**41**)を選び、いくつかのヒドリド還元剤と反応させた。まず、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ との反応では、目的のリボース環が開裂した目的の生成物は全く得られず、塩基部分が還元された2,3-dihydroinosine体が低収率で得られたのみである³¹⁾。また、 NaBH_4 での還元では反応は全く進行せず原料回収に終わった。一方、 LiAlH_4 を用いた場合には、低収率 (14%) ではあるが目的の9-ribityl hypoxanthine (**42**)が生成した。そこでアルミニウム系ヒドリド還元剤を種々検討したところ、diisobutylaluminum hydride(DIBAL-H)とTHF中アルゴン気流下に室温で反応させると最もよい収率 (68%) で**42**が得られた^{32, 33)} (Table 2)。

Table 2 Reduction of 2',3'-O-Isopropylideneinosine Using Hydride Species^a


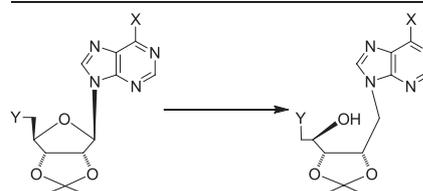
Entry	Reductant	Solvent	Yield(%) ^b
1 ^c	BH ₃ ·THF	THF	0(10)
2	NaBH ₄	THF	0(98)
3	LiAlH ₄	THF	14(15)
4	^t Bu ₂ AlH	THF	68(24)
5	ⁱ Bu ₂ AlH	Et ₂ O	35(8)
6	Cl ₂ AlH	THF	14(76)

^aThese reactions were carried out using 5 equiv of the stated reductant under argon atmosphere at 25°C for 24h. ^bDetermined by TLC scanner and the recovery yields of **41** are shown in parenthesis. ^c2,3-Dihydro-2',3'-O-isopropylideneinosine was isolated in 27% yield⁽²⁹⁾.

引き続きアデノシンはじめ種々の6-置換プリンヌクレオシドについて同様な反応条件下にDIBAL-H還元を行い、いずれの場合も対応するリピチル還元体が得られた (Table 3)。アデノシンの還元では収率 (40%) が低かったため、HMPAの添加と還元剤の増量により収率が59%に改善された (entry 9)。また、5'-deoxy誘導体も対応するリピチル還元体が得られた (entry 2,4,10,11)。更に、グアノシン (**43**) やアデノシン-1-オキシド (**45**) もDIBAL-H還元が進行し、若干収率が低いもののそれぞれ38%及び28%の収率で対応するリピチル体 (**44**及び**46**) を与えた (Scheme 14)。

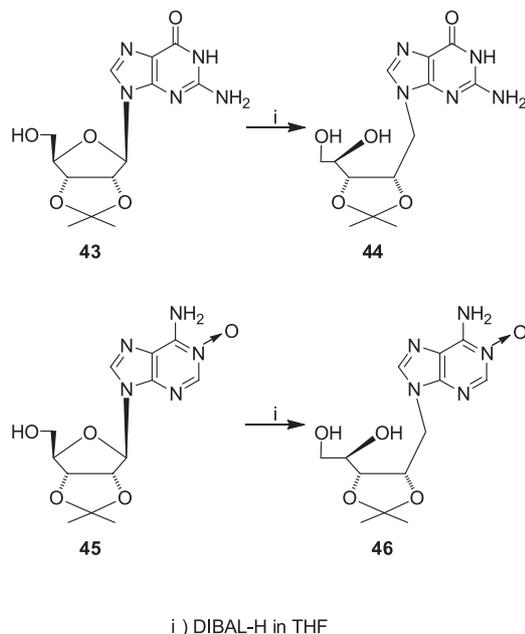
これまでに反応させたプリンヌクレオシド類はどれも2,3'位をイソプロピリデン保護し、リボース環に大きな歪がかかっていた。この歪の影響を見るため無保護のアデノシン (**47**) 及び2'-デオキシアデノシン (**49**) のDIBAL-H還元を試みた。まず、**47**との反応では対応する還元体 (**48**) は僅か6%で大部分が原料回収 (93%) であった (Scheme 15)。一方、デオキシ体 (**49**) の反応では、還元体 (**50**) が39%で得られそれ以外は原料を回収した。以上の結果から2,3'位のイソプロピリデン保護は必ずしも必須の構造的要件でないことが明らかになった。ここで、プリンヌクレオシドに代えてピリミジンヌクレオシドであるウリジン誘導体 (**51**) でも検討した。

この場合は塩基部の還元が優先された5,6-dihydrouridine (**52**) を48%で与え、リボース還元体は得られなかった。(Scheme 16)。

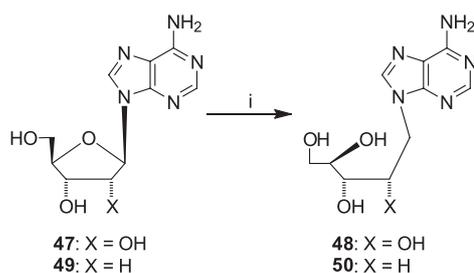
Table 3 DIBAL-H Reductions of 6-Substituted Purine Nucleosides and Purine 5'-Deoxynucleosides.^a


Entry	X	Y	Yield(%) ^b
1	OH	OH	67
2	OH	Cl	82
3	OMe	OH	64
4	OMe	Br	57
5	OCH(Me) ₂	OH	65
6	SH	OH	61
7	SMe	OH	41
8	NH ₂	OH	40
9			59 ^c
10	NH ₂	H	29
11	NH ₂	Cl	26
12	NHMe	OH	14
13	N(Me) ₂	OH	2
14	Me	OH	38
15	Ph	OH	28

^aThese reactions were carried out using 5 equiv of DIBAL-H in THF under argon at 25°C for 24h, unless otherwise noted. ^bIsolated yield. ^cThe reaction was performed in the presence of HMPA(3 eq) and DIBAL-H(7 eq).

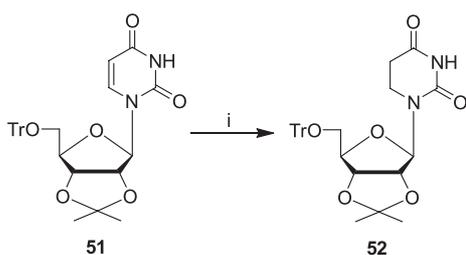


Scheme 14



i) DIBAL-H in THF

Scheme 15



i) DIBAL-H in THF

Scheme 16

上記の結果からこのDIBAL-H還元がすべてのヌクレオシドに適用するのは難しいようであるが、更にプリン塩基の構造要件を調べるために7-deaza-inosine (53) 及び 7-deaza-adenosine (54) に反応を試みた。その結果ほとんど還元を受けずに原料回収に終わった。以上の結果を総合的に考えるとリボース部位が還元を受けるプリンヌクレオシドの構造的要件の一つとしてアルミニウム原子に配位できるプリン骨格の7位窒素が必要であり、Fig.3のGのように配位の結果、イミダゾール環の電子密度が低下し、リボース1'位へのヒドリド還元が促進されたと推測される³³⁾。

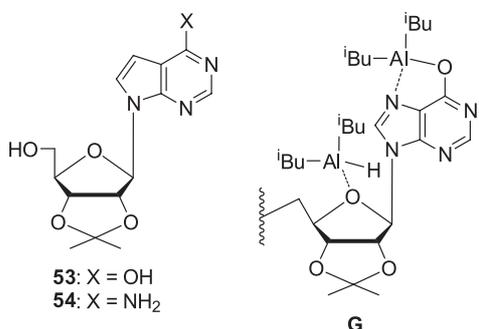
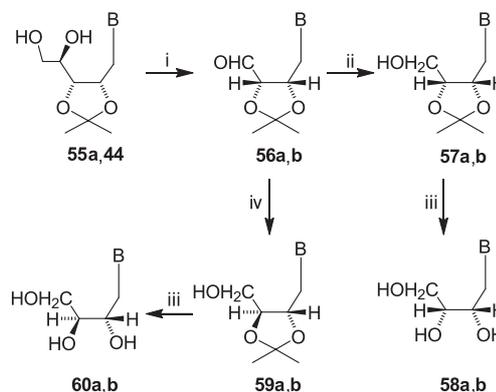


Fig.3

3.2. リビチルプリンからアシクロヌクレオシド合成への応用

天然型プリンヌクレオシドからDIBAL-H還元によりリビチルプリン誘導体を容易に合成することができた。この合成法を用いて2, 3のプリン系アシクロヌクレオシドの合成に展開した。まず、リビチル基から1炭素を減じたアデニン及びグアニン誘導体を合成した。まず、9-リビチルアデニン (55a) のジオールをNaIO₄酸化して対応するアルデヒド体 (56a) とする。これをNaBH₄還元して対応するアルコール体 (57a) とした。57aの立体は、常法に従って、(R)-(+)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetate (MTPA ester) に導き³⁴⁾、その¹⁹F-NMRスペクトルからその立体構造を確認し、反応が立体保持で進行していることが明らかとなった。一方、正宗とSharplessの共同研究グループは、56aの糖部と構造類似な2,3-erythro-アルドースが塩基存在下にアルコール中で、より熱力学的に安定な2,3-threo-アルドースにエピメリ化することを報告している³⁵⁾。この方法に準じて56aを塩基処理するとエピメリ化して59aに反転した。ここで得られた57a及び59aを酸により脱保護して、リビチル基より1炭素減じた目的の58a及び60aを合成することができた。リビチルグアノシン (44) にも上記方法を適用して、対応する58b及び60bを合成することができた³⁶⁾ (Scheme 17)。



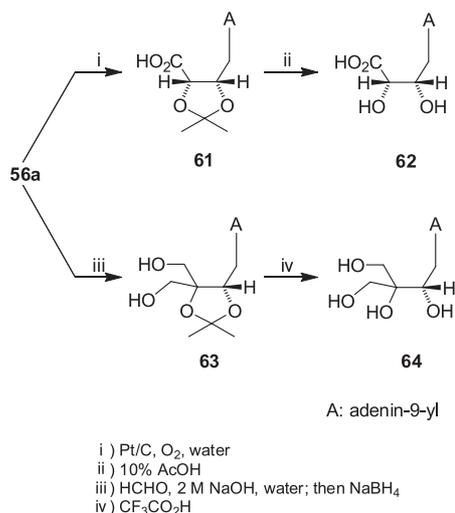
a series: B = adenin-9-yl
b series: B = guanin-9-yl

i) aq. NaIO₄
ii) aq. NaBH₄, pH 7-8
iii) 80% AcOH
iv) for 59a, NaOMe, MeOH, then aq. NaBH₄; for compound 59b, K₂CO₃, MeOH; then aq. NaBH₄

Scheme 17

上で合成したアルデヒド体 (56a) を利用してL-Eritadenine (62) と新規なアシクロアデニン誘導体 (64) の合成を検討した。シイタケから単離されたD-Eritadenine (Fig. 4) は2ヶ所の不斉中心を有するアシクロヌクレオシドであり、血清コレステロール値を低下させる効果をもつ³⁷⁾。また、これはS-アデノシル-L-ホモシステイン加水分解酵素を阻害することにより抗ウイルス

ス活性を示す³⁸⁾。L-Eritadenine (**62**) はD-Eritadenineの鏡像異性体であり、生物活性の点でも興味もたれる。**62**と立体配置が同じ**56a**を白金触媒存在下に酸素酸化してカルボン酸体 (**61**) を得る。これを脱保護して目的のL-Eritadenine (**62**) を容易に合成することができた。また、**56a**を塩基性条件下、ホルムアルデヒドで交差アルドール反応を行い、ヒドロキシメチル化した後、**63**を酸で脱保護すれば目的のテトラオール体 (**64**) を83%で合成することができた³⁹⁾ (Scheme 18)。



Scheme 18

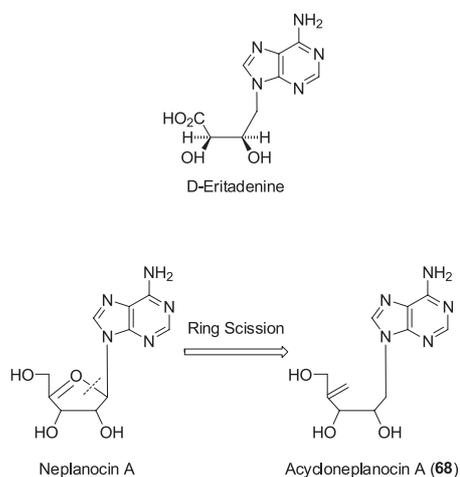
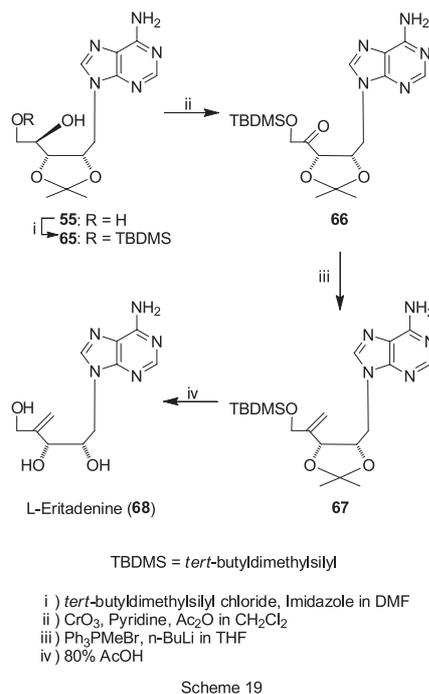


Fig.4

不飽和結合をもつNeplanosin Aは、S-アデノシル-L-ホモシステイン加水分解酵素の強力な阻害作用を示し、このため広範な抗ウイルススペクトルを有することが知られている⁴⁰⁾。そこでこれまでに報告されていないNeplanosin Aのペンタン環を開裂したアシクロネプラノ



Scheme 19

シン (Acycloneplanosin) A (**68**) をデザインし (Fig. 4)、9-D-リビチルアデニン (**55**) を利用した合成法の開発を検討した。

まず、**55**の5'位水酸基を*t*-butyldimethylchlorosilane (TBDMS)で保護し、**65**を87%で合成した。続いて、クロム酸/ピリジン/無水酢酸による酸化で4'-ケト体 (**66**) を収率52%で得た。次に、4'位へのメチレン基の導入のため、Ph₃PCH₃/BuLiを用いるWittig反応を行い、メチレン体 (**67**) を69%で合成した。最後に**67**の保護基を80%酢酸で除去し、目的のアシクロネプラノシンA (**68**) を収率79%で合成することができた⁴¹⁾ (Scheme 18)。このほか4',5'位に不飽和結合をもつアシクロアデノシンの合成にも展開した⁴²⁾。

68はS-アデノシル-L-ホモシステイン加水分解酵素 (ウサギ・赤血球) に対してわずかに阻害活性 (IC₅₀ 350 μM) を示したが、HSV-1, influenza virus, HCMVに対しては抗ウイルス活性を示さなかった。

4. おわりに

ヌクレオシド糖部の化学修飾法は多数報告されているが、本研究では、ウリジン糖部の化学修飾法とプリン系アシクロヌクレオシドの新規合成法を開発することができた。ウリジンの化学修飾では、これまでに報告例の少ない糖部2'-5'間あるいは3'-5'間で酸素あるいは硫黄を介して環を形成したピリミジンヌクレオシドの合成法を開発することができた。また、プリンヌクレオシドをDIBAL-H還元してリビチルプリンを得る一般合成法を

確立することができた。これらのリビチルプリンは種々のアシクロヌクレオシド合成に有用であることも示すことができた。

謝辞

本研究は、多くの共同研究者とで成し遂げたものであり、ここに氏名を挙げ、佐治木弘尚、北出幸夫、牧敬文、富士哲男、高須英樹、門口泰也の各諸氏に深謝いたします。また、本稿の作成に当たり作図に協力いただいた黒柳由美子氏に御礼申し上げます。

引用文献

1. Townsend L B ed., *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, vol. 1-3, Plenum Publishing Co., 1993; Vorbruggen H, Ruh-Pohlenz C, *Handbook of Nucleoside Synthesis*, Wiley-Interscience Publication, 2001.
2. Chu C K ed., *Antiviral Nucleosides: Chiral Synthesis and Chemotherapy*, Elsevier, 2003, Chapter 1.
3. Claire S, *Nucleoside Mimetics: Their Chemistry and Biological Properties*, Gordon and Breach Science Publishers, 2001, Chapter 8.
4. Hirota K, Kitade Y, Iwami F, Senda S, Maki Y, *Synthesis*, 1983, 121.
5. Hein L, Drasar P, Beranek J, *Nucleic Acid Res., Spec. Publ.*, 1975, **1**, 65; *idem. Nucleic Acid Res., Spec. Publ.*, 1976, **3**, 1125.
6. Hrebabecky H, Beranek J, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1978, **43**, 3236.
7. Meresz M, Sohar P, Kuszman J, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 2131.
8. Hirota K, Kitade Y, Tomishi T, Maki Y, *J Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, 108.
9. Hirota K, Kitade Y, Tomishi T, Maki Y, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, **33**, 4212.
10. Hirota K, Kitade Y, Tomishi T, Maki Y, *Nucleosides & Nucleotides*, 1985, **4**, 681.
11. Brown D M, Parihar D B, Todd Sir A, Varadarajan S, *J. Chem. Soc.*, 1958, 3028; Doerr I L, Fox J J, *J. Org. Chem.*, 1977, **32**, 1462.
12. Michelson A M, *J. Chem. Soc.*, 1962, 979; Reist E J, Benitez A, Goodman L, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 554; Inoue H, Ueda T, *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, **26**, 2664; Hampton A, Kappler F, Chawla R R, *J. Med. Chem.*, 1979, **22**, 621; Vuilhorgen M, Blanchard P, Hedgecock C J R, Lawrence F, Robert-Gero M, Lederer E, *Heterocycles*, 1978, **11**, 459.
13. Hrebabecky H, Beranek J, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1978, **43**, 3268.
14. Hirota K, Kitade Y, Tomishi T, Maki Y, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1988, 2233.
15. Kanai T, Ichino M, Nakamura T, *Japan Kokai*, 74-101400 (*Chem. Abstr.*, 1975, **82**, 86564g).
16. Hirota K, Kitade Y, Tomishi T, Maki Y, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1987, 1801.
17. Codington J F, Fecher R, Fox J J, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 163; Ashwell M, Jones A S, Walker R T, *Nucleic acids Res.*, 1987, **15**, 2157.
18. 例えば求核試薬として、アミン、アルコール：Bera S, Pathak T, Langley G J, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 1459; ハロアニオン：Hollenberg D H, Watanabe K A, Fox J J, *J. Med. Chem.*, 1977, **20**, 113; シアンアニオン：Habich D, Barth W S, *Synthesis*, 1988, 943.
19. Hirota K, Takasu H, Sajiki H, *Heterocycles*, 2000, **52**, 1329.
20. Sajiki H, Takasu H, Hirota K, *Heterocycles*, 2006, **67**, 399.
21. Hirota K, Takasu H, Tsuji Y, Sajiki H, *Chem. Commun.*, 1999, 1827.
22. Takasu H, Tsuji Y, Sajiki H, Hirota K, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 8499.
23. Gagneux, A, Winstein S, Ybung W G, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 5956; Askin D, Angst C, Danishefsky H, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 5005; Murahashi S, Taniguchi Y, Imada Y, Tanigawa Y, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3292; Cardillo G, Fabbri S, Gentilucci L, Perciaccante R, Piccinelli E, Tblomelli A, *Org. Lett.*, 2005, 257.
24. Takasu H, Tsuji Y, Sajiki H, Hirota K, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 11027.
25. Takasu H, Sajiki H, Hirota K, *Heterocycles*, 2005, **65**, 2991.
26. Hirota K, Monguchi Y, Sajiki H, *Recent Advances in Nucleosides: Chemistry and Chemotherapy*, Ed by Chu C K, Elsevier, 2002, 57-70.
27. Chu C K, Cutler S J, *J. Heterocyclic Chem.*, 1986, **23**, 289-319.
28. Marchal J A, Nunez M C, Aranega A, Gallo M A, Espinosa A, Campos J M, *Current Med. Chem.*, 2009, **16**, 1166-1183; McCormic J E, McElhinney R S, *J. Chem. Res.(s)*, 1981, 12; Hirota K, Tomishi T, Maki Y, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, **36**, 1298, and references cited therein.

29. Heusser von H, Herzig P T, Furst A, Plattner P, *Helv. Chim. Acta.*, 1950, **33**, 1093; Bliggs L H, Locker R H, *J. Chem. Soc.*, 1950, 3020; Burgstahler, A W, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 3021; Bergmann E D, Lavie D, Pinchas S, *ibid.*, 1951, **73**, 5662.
30. Lyle R E, Walsh D A, *J. Organomet. Chem.*, 1974, **67**, 363; Northrop R C Jr, Russ P L, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 558.
31. Hirota K, Sajiki H, Hattori R, Monguchi Y, Tanabe G, Muraoka O, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 653.
32. Kitade Y, Hirota K, Maki Y, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 4835.
33. Hirota K, Monguchi Y, Kitade Y, Sajiki H, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 16683.
34. Dale J A, Dull D L, Mosher H S, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 2543; Ward D E, Rhee C K, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 7165.
35. Lee A W M, Martin V S, Masamune S, Sharpless K B, Walker F J, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 8515; Lee A W, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1985, **23**, 468; Ko S, Lee A W, Masamune S, Reed L A, Sharpless K B, Walker F J, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 245.
36. Hirota K, Monguchi Y, Sajiki H, Sako M, Kitade Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 941.
37. Rokujo T, Kikuchi H, Tensho A, Takenawa T, Yoshida K, Kamiya T, *Life Sciences*, 1970, **9**(II),379; Chibata I, Okumura K, Takeyama S, Kotera K, *Experientia*, 1969, **25**, 1237; Kajiya T, Saito Y, Hashimoto M, Seki H, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4729.
38. Votruba I, Holy A, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1982, **47**, 1392.
39. Hirota K, Monguchi Y, Sajiki H, Kitade Y, *Synlett*, 1997, 697-798.
40. Borchardt R T, Keller B T, Patel-Thombre U, *J. Biol. Chem.*, 1984, **259**, 4353; De Clercq E, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985, **28**, 84.
41. Kitade Y, Monguchi Y, Hirota K, Maki Y, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **41**, 6579.
42. Hirota K, Monguchi Y, Sajiki H, Yatome C, Hiraoka A, Kitade Y, *Nucleosides & Nucleotides*, 1998, **17**, 1333.