

抗ウイルス作用を有する核酸誘導体並びに関連化合物の

立体選択的合成法に関する研究

1993年

市川裕一郎

略語表

A	adenine
Ac	acetyl
ACV	aciclovir (9)
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome (後天性免疫不全症候群, エイズ)
Ar	aryl
Ara-A	adenine arabinoside (vidarabine) (15)
Ara-C	cytosine arabinoside (cytarabine) (6)
ATL	adult T-cell leuchemia (成人T細胞白血病)
AZT	3'-deoxy-3'-azidothymidine (zidovudine) (10)
Bn	benzyl
Bu	Butyl
BVDU	(<i>E</i>)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (21)
Bz	benzoyl
C-Ado	carbocyclic adenosine, aristeromycin (29)
C-BVDU	carbocyclic (<i>E</i>)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine
C-IDU	carbocyclic 2'-deoxy-5-iodouridine
2'-CDG	carbocyclic 2'-deoxyguanosine (35)
ClBz	<i>p</i> -chlorobenzoyl
COSY	correlated spectroscopy
COXT	carbocyclic oxetanocin
COXT-A	carbocyclic oxetanocin A (12)
COXT-G	carbocyclic oxetanocin G (13)
Cy	cyclohexanecarbonyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DDA	2',3'-dideoxyadenosine (23)
DDC	2',3'-dideoxycytidine (zalcitabine) (22)
DDI	2',3'-dideoxyinosine (didanosine) (24)
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DNA	deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸)

D ₄ T	2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine (stavudine) (25)
EBV	Epstein-Barr virus (エプスタイン-バーウイルス)
G	guanine
GC	gas chromatography (ガスクロマトグラフィー)
GCV	ganciclovir (DHPG) (16)
H	hypoxanthine
HAM	HTLV-1 assisted myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症)
HAV	hepatitis A virus (A型肝炎ウイルス)
HBV	hepatitis B virus (B型肝炎ウイルス)
HCMV	human cytomegalovirus (ヒトサイトメガロウイルス)
HCV	hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス)
HIV	human immunodeficiency virus (AIDS virus)
HMDS	hexamethyldisilazane
HMPA	hexamethyl phosphoric triamide
HPLC	high performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
HSV-1	herpes simplex virus type 1 (単純ヘルペスウイルス1型)
HSV-2	herpes simplex virus type 2 (単純ヘルペスウイルス2型)
HTLV-1	human T-cell lymphotropic virus type 1
<i>i</i> -	iso
IDU	idoxuridine (14)
IR	infrared spectrum (赤外吸収スペクトル)
L.A.	Lewis acid
LAH	lithium aluminum hydride
LDA	lithium diisopropylamide
mCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
MEM	2-methoxyethoxymethyl
MOM	methoxymethyl
MP	4-methoxyphenyl
MPM	4-methoxybenzyl
Ms	Methanesulfonyl
MS	mass spectrum
MTM	methylthiomethyl
MTPA	α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl
<i>n</i> -	normal
NCS	N-chlorosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance (核磁気共鳴スペクトル)
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	NOE spectroscopy

OXT-A	oxetanocin A (11)
<i>p</i> -	para
Ph	phenyl
PMS	diphenylmethylsilyl
Pr	propyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Py	pyridine
RNA	ribonucleic acid (リボ核酸)
<i>s</i> -	secondary
<i>t</i> -	tertiary
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TDA-1	tris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amine
TDS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran-2-yl
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TMSOTf	trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
Tol	<i>p</i> -toluoyl
TPS	2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl
Tr	trityl, triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
VZV	varicella-zoster virus (水痘・带状疱疹ウイルス)
WSC	water soluble carbodiimide, EtN=C=N(CH ₂) ₂ NMe ₂ ·HCl
X	xanthine

目次

本論の部	1
第1章 序論	1
第2章 研究の背景	4
第1節 ウイルス及びウイルス病	4
第2節 抗ウイルス作用を持つ核酸誘導体	6
第3章 著者の基本的研究方針	13
第1節 核酸誘導体の立体選択的合成	13
第2節 Oxetanocin A (11) の全合成	14
第3節 Carbocyclic oxetanocins (12, 13) の合成	15
第4章 立体選択的 oxylactonization 反応による	
2-deoxyribonolactone (54) の合成	19
第1節 従来の研究概要及び著者の研究方針	19
第2節 立体選択的 oxylactonization 反応	21
第3節 Oxylactonization 反応の反応機構	26
第5章 2-Deoxyribose 誘導体の立体選択的グリコシル化反応の開発	34
第1節 従来の研究概要及び著者の研究方針	34
第2節 3-O-Substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxyribofuranose (193) の合成	41
第3節 3-O-Substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxyribofuranose (193) の C-グリコシル化反応	45
第4節 1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-methylsulfinylethylribofuranose (193h) と種々の炭素求核剤との反応	49
第5節 C-グリコシド化合物の構造決定	51
第6節 脱保護の検討	56
第6章 抗ウイルス性抗生物質 oxetanocin A (11) 及び関連化合物の研究概要	59
第1節 Oxetanocin A (11) 及びその核酸塩基誘導体	59
第2節 Oxetanocin 炭素環誘導体	70
第1項 Cyclobutanone 中間体 (297) の合成	72
第2項 Oxetanocin 炭素環誘導体の合成	76
第7章 Oxetanocin A (11) の全合成	82
第1節 著者の基本的研究方針	82
第2節 Allyl glycidyl ether (373b) の塩基による閉環反応	83
第3節 Oxetanocin A (11) の全合成	86
第8章 Carbocyclic oxetanocin A (12) 及び-G (13) の合成	93
第1節 著者の基本的研究方針	93
第2節 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Bis(<i>t</i> -butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313) の合成	98

第3節	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Bis(<i>t</i> -butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313)の還元	101
第4節	Carbocyclic oxetanocin A (12) 及び -G (13) の合成	104
第5節	Carbocyclic oxetanocin A (12) 及び -G (13) の抗ウイルス作用	105
第9章	結語	107
謝辞		108
実験の部		109
第4章第2節	に関する実験	111
第5章第2節	に関する実験	123
第5章第3節	に関する実験	135
第5章第4節	に関する実験	139
第5章第5節	に関する実験	141
第7章第2節	に関する実験	144
第7章第3節	に関する実験	146
第8章第2節	に関する実験	159
第8章第3節	に関する実験	163
第8章第4節	に関する実験	167
引用文献並びに附註		170
論文目録		190

第1章 序論

ヌクレオシド及びヌクレオチドは、遺伝子、あるいは遺伝情報発現に必要不可欠な要素である DNA や RNA の構成成分であり、またそれ自身あらゆるレベルでの生体の制御に関わっており、生命の維持・増殖の中心的な役割を果たしている。¹⁻³⁾ このように重要な役割を持つ核酸系化合物（核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド等）の類似物質は、生体内のある反応を競合的に阻害する等の機構により生物活性を示す可能性が高く、²⁾ 医薬品として有用なものが多い。また、その薬物としての適応範囲は広く、現在本邦で臨床に應用されている核酸誘導体⁴⁾を例に挙げると、薬理活性薬物として allopurinol (1) (抗痛風薬)、bucladesine (2) (強心剤)、及び propylthiouracil (3) (抗甲状腺剤) が用いられ、(Chart 1-1) 制癌剤⁵⁾としては、6-mercaptopurine (4)、5-fluorouracil (5-FU) (5)、並びに cytarabine (Ara-C) (6)、及びこれらのプロドラッグ等が用いられており、また、azathiopurine (7) 及び mizoribine (8) が、腎臓移植時などの拒絶反応防止を目的として免疫抑制剤として用いられている。さらに、最近、抗ウイルス薬 aciclovir (9) 並びに zidovudine (AZT) (10) 等がその新規な抗ウイルス活性から注目されている。(Chart 1-2) (核酸誘導体の抗ウイルス作用については第2章に詳述する)。特に、特効薬の乏しい制癌剤及び抗ウイルス薬に関しては、核酸類似物質から有用な薬物を見いだそうとする研究が盛んに行われてきたが、現在のところ副作用あるいは適応疾患のスペクトルという観点において満足すべき薬物は少ない。

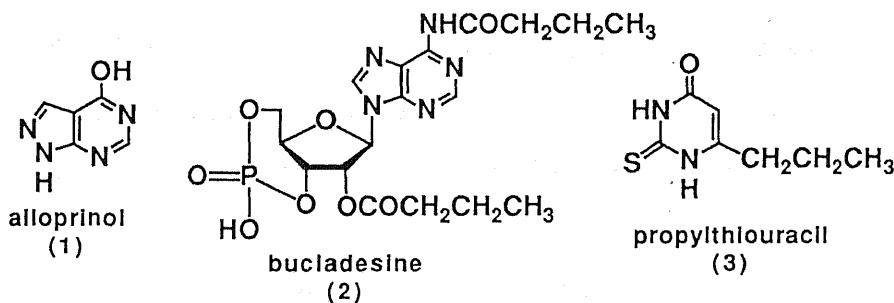


Chart 1-1

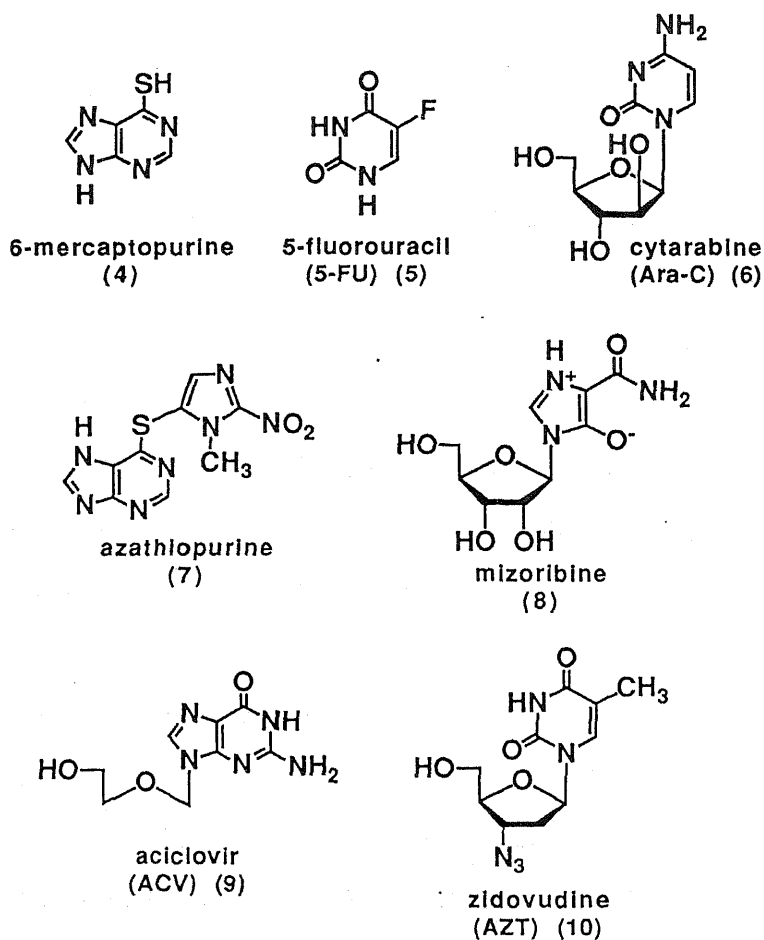


Chart 1-2

著者は、副作用が少なく適応疾患が広い抗ウイルス薬の開発を意図し、新規な核酸（ヌクレオシド）誘導体の合成を計画した。ここで、ヌクレオシド誘導体は不斉炭素をいくつか有する光学活性な化合物であるために、その合成に際しては、不斉合成を含め立体選択的な合成に留意しなければならない。そこで、まず核酸誘導体の合成上重要な位置を占める、1) 核酸誘導体の合成原料となる糖部分の簡便な立体選択的合成法⁶⁾ 及び2) 2-deoxyribose 誘導体のβ選択的グリコシル化反応^{7,8)} の新規な開発を試みた。

さらに、最近発見された4員環構造 (oxetane) を糖部分に持つヌクレオシド系抗生物質 oxetanocin A (OXT-A)⁹⁾ (11) が、弱いながらも数種のウイルスに対して抗ウイルス活

性を示すこと¹⁰⁻¹²⁾から、その構造の特異性及びその生物活性に興味を持ち、oxetanocin A (11) の全合成を計画しこれに初めて成功した。¹³⁾ また、より強力な抗ウイルス効果を期待し、oxetanocin の糖部分に炭素環を持つ同族体 carbocyclic oxetanocin A (COXT-A) (12) 及び carbocyclic oxetanocin G (COXT-G) (13) の合成を計画した。本研究では、エナンチオ選択的かつジアステレオ選択的な合成に成功した。¹⁴⁾ このうち、COXT-G (13) は抗ヘルペス薬、抗HCMV薬、並びに抗AIDS薬として臨床効果が期待されている。(Chart 2)

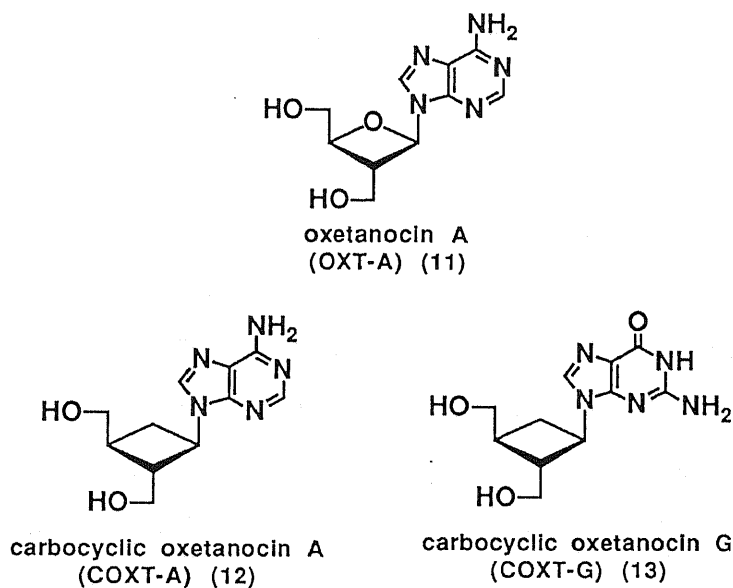


Chart 2

第2章 研究の背景

第1章で述べたように、核酸（ヌクレオシド）誘導体は、抗癌剤、免疫抑制剤、あるいは抗ウイルス薬等として、既にいくつかの化合物が医療に貢献している。しかしながら、その薬物としての性能は、副作用あるいは作用スペクトルの面から満足すべきものではない。特に、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の蔓延、あるいは臓器移植の増加に伴う免疫寛容患者に対する日和見感染的ウイルス病治療等の必要性¹⁵⁾から、新しい作用機作を持つ抗ウイルス薬が要望されている。以下に、ウイルス及びウイルス病の分類及び、現在臨床で使用されている核酸系抗ウイルス薬の構造及び特徴について紹介する。

第1節 ウイルス及びウイルス病^{16,17)}

ウイルス病には数多くの疾病が知られている。例えば、1) 通常の風邪、インフルエンザ、おたふく風邪、風疹、麻疹、ヘルペス、帯状疱疹等のように通常の患者であれば比較的軽い症状ですむ疾患や、2) 天然痘、黄熱病、狂犬病、小児麻痺、ウイルス性肝炎、AIDS等のように致死性あるいは身体に大きな障害を残す疾患、あるいは慢性化する疾患等が知られている。このうち、効果的なワクチンが製造可能なウイルス病、例えば天然痘、狂犬病、小児麻痺等に関しては、少なくとも先進諸国ではこれらウイルス病そのものを絶滅することに成功している。その反面、現在でも化学療法剤の出現を強く望まれているウイルス病が数多く存在する。例えば、1) 効果的なワクチンの開発されていないウイルス病、特にインフルエンザ等の急性呼吸器感染症、2) 臓器移植患者、AIDS患者、及び癌患者等免疫機能が低下した患者に再発悪性化する単純ヘルペスウイルス1型、2型 (HSV-1, -2)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 等ヘルペス科ウイルスによる疾病、及び3) 免疫抑制を伴った慢性感染またはキャリア感染状態を起こす AIDS, ATL (成人T細胞白血病)、HAM (HTLV-1 関連脊髄症)、B型肝炎、C型肝炎等のウイルス病が挙げられる。

Table I. 動物ウイルスの分類¹⁶⁾ (抜粋) と関連疾病

1) DNA ウィルス :

科(family)	代表種等(species)	関連疾病
Poxvirus	Valioli virus	痘瘡
	Cowpox virus	牛痘
Herpesvirus	Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)	口唇ヘルペス
	Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)	性器ヘルペス
	Human cytomegalovirus (HCMV)	肺炎・角膜炎
	Varicella-Zoster virus (VZV)	水痘・帯状疱疹
Iridovirus	Mosquito iridescent virus	
Adenovirus	Human Adenovirus 1-34	上気道感染症
Papovavirus	Human papilloma virus 1-7	パピローマ
Parvovirus	Kilham virus	
Hepadnavirus	Hepatitis B virus (HBV)	B型肝炎

2) RNA ウィルス

科(family)	代表種等(species)	関連疾病
Reovirus	Reovirus	嘔吐下痢性胃腸炎
	Rotavirus	嘔吐下痢性胃腸炎
Togavirus	Yellow fever virus	黄熱病
	Rubella virus	風疹
	Japanese encephalitis virus	日本脳炎
Flavivirus	Hepatitis C virus (HCV)	C型肝炎
Coronavirus	Avian infections bronchitis virus	
Paramyxovirus	Newcastle disease virus	ニューカッスル病
	Mumps virus	おたふく風邪
	Measles virus	麻疹
	Respiratory syncytial virus	気管支炎・肺炎
Orthomyxovirus	Influenza virus	インフルエンザ
Rhabdovirus	Rabies virus	狂犬病
Bunyavirus	Bunyamwera virus	
Arenavirus	Lymphocytic choriomeningitis virus	
Retrovirus	Human T-cell lymphotropic virus 1	ATL
	Human immunodeficiency virus (HIV)	AIDS
Picornavirus	Human poliovirus	小児麻痺

	Human rhinovirus 1-113	上気道感染症
	Hepatitis A virus (HAV)	A型肝炎
Calicivirus	Vesicular exanthema of swine virus	
Baculovirus	Autographa California nuclear polyhedrosis virus	
Nodavirus	Nodamura virus	
Nudaurelia virus	Nudaurelia β virus	

第2節 抗ウイルス作用を持つ核酸誘導体^{2,17-19)}

病原性微生物による感染症に対する治療は、19世紀末に Ehrlich によって唱えられた化学療法という概念に則り、宿主には害を与えず寄生病原体に対して特異的に作用する化合物、すなわち化学療法剤を用いて行われている。²⁰⁾ 細菌感染症の化学療法剤は、1904年に Ehrlich と志賀によって報告された最初の化学療法剤ともいえるべき trypan red を原点とし、これに引き続くサルファ剤の発展、さらに、1929年に Fleming によって発見された penicillin、及び1943年 Waksman が発見した streptomycin を引き金とする数多くの抗生物質の研究の結果、安全性の高い薬剤が開発されている。²⁰⁾ 一方、ウイルスはウイルス自身の酵素を十分には持たず、標的細胞の酵素系を動員して増殖するために、宿主に無害でウイルスの増殖のみを抑制することが困難であり、選択性、すなわち安全性の高い抗ウイルス化学療法剤の開発は遅々として進まなかった。

しかしながら、1970年代後半から1980年代にかけて抗ウイルス化学療法剤に関する研究は飛躍的に発展した。すなわち、1) 安全性が高い画期的な抗 HSV 薬 aciclovir (9) が出現し、2) 世界を恐怖に陥れた致死病 AIDS の蔓延の中、原因ウイルスとして human immunodeficiency virus (HIV) が解明され、さらに zidovudine (AZT) (10) が AIDS の治療薬として初めて臨床に適用された。これら新聞紙面までも賑わした抗ウイルス薬は、何れもヌクレオシド系化合物であった。なお、aciclovir (9) 開発に中心となって携わった Elion と Hitchings はその抗ウイルス薬研究に対する功績により、1988年ノーベル賞を受賞した。

このように、最近ようやく臨床効果が期待できるようになった抗ウイルス薬は、本

邦では現在6薬剤が上市されており、また数多くの化合物が世界中で臨床治験されている。これらの化合物は、構造上及び薬効上の特徴からグループ分けが可能であるので、以下に上市された薬物を中心に分類し、その特徴を紹介する。

1. 旧世代の抗ウイルス薬

1970年代までに開発された、初期の抗ウイルス薬として idoxuridine (IDU) (14) 及び vidarabine (Ara-A) (15) が挙げられる。1959年に合成された IDU²¹⁾ (14) は、最初の臨床的に有効な抗ウイルス化学療法剤である。しかしながら、IDU (14) は細胞毒性が強く全身投与することができないため、局所投与である点眼による角膜ヘルペスの治療にしか用いられていない。一方、1960年に合成され、1964年に抗ウイルス作用が報告された Ara-A²²⁾ (15) は、初めて全身投与されたヌクレオシド系抗ウイルス薬であり、ヘルペス脳炎、新生児ヘルペス、角膜ヘルペスなどHSV感染症、並びに帯状疱疹等に著効を示すが、精神神経系及び骨髄等に対する副作用も強いことが知られている。

(Chart 3)

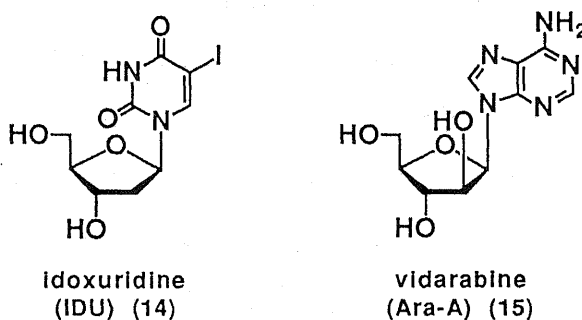


Chart 3

これらの化合物は、制癌剤である 5-FU (5) 並びに Ara-C (6) (Chart 1-2) とほぼ同様の構造であることから類推できるように、制癌剤を意図して合成されたが、制癌作用が弱いために抗ウイルス薬として転用されたものであり、抗ウイルス作用と副作用との選択性が低い旧世代の抗ウイルス薬といえることができる。

2. 開環型ヌクレオシド系抗ウイルス薬

1977年、化学療法係数 3000 (Vero細胞系) という驚異的な選択毒性を有する aciclovir (ACV)²⁵⁾ (9) の抗 HSV 作用が報告され、一躍抗ウイルス界の注目を浴びた。Aciclovir (9) は、通常の核酸誘導体に共通して存在する5員環糖を持たず、糖部分の2'位及び3'位の欠けた上側半分だけの構造を有する開環型ヌクレオシドである。Aciclovir (9) の作用発現には、細胞内で活性本体である triphosphate に変換されることが必要であるが、aciclovir (9) は宿主細胞が本来有する kinase よりも、HSV-1, -2 並びに VZV の産生する thymidine kinase によってより効率よくリン酸化されるため、ウイルス感染細胞で活性化され易く、ウイルス非感染細胞では活性化されにくいという特徴を持っている。

さらに活性化体である aciclovir triphosphate が正常細胞の DNA polymerase よりウイルス DNA polymerase を選択的に阻害するため、宿主細胞とウイルス感染細胞のほぼ完全な区別が可能となったものであり、その有用性は臨床においても認められている。

²⁴⁾ しかしながら、aciclovir (9) が効果を示すウイルスはウイルス自身が thymidine kinase を持つ HSV-1, -2 並びに VZV のみに限られる。HCMV も同じヘルペス科ウイルスであり、臓器移植患者あるいは AIDS 患者等の免疫寛容患者に対して重篤な疾患を惹起するが、thymidine kinase を持たないため、aciclovir (9) はほとんど無効である。

Aciclovir (9) の成功以来種々の開環型ヌクレオシドが合成され、その抗ウイルス作用が検討²⁵⁾されてきた。その中で ganciclovir²⁶⁾ (GCV) (16) は aciclovir (9) が無効な HCMV に有効なことから注目を浴び、唯一の抗 HCMV 剤として我国でも1990年3月に承認され、医学会の多大な期待を集めている。²⁷⁾ Ganciclovir (16) は aciclovir (9) とほぼ同様のメカニズムでヘルペス科ウイルスに活性を示すが、aciclovir (9) との違いはウイルス自身が thymidine kinase を持たない HCMV にも強く作用することである。これは、HCMV が宿主細胞から誘導する deoxyguanosine kinase により ganciclovir (16) がリン酸化され活性化されるためであると考えられている。²⁸⁾ このように期待の大きい ganciclovir (16) ではあるが、骨髄に対する副作用が強くその使用には十分な注意が必

要である。Ganciclovir (16) の carbon isoster 誘導体である penciclovir (17) もその抗 HSV 活性が期待されている。³⁰⁾

以上の抗ヘルペスウイルス作用を有する開環型ヌクレオシドは、塩基部分として全て guanine を有するため水に難溶性であり、経口吸収性が低いことから、経口吸収性を高めたプロドラッグである desciclovir³¹⁾ (18) 及び famciclovir³²⁾ (19) なども臨床治験されている。(Chart 4)

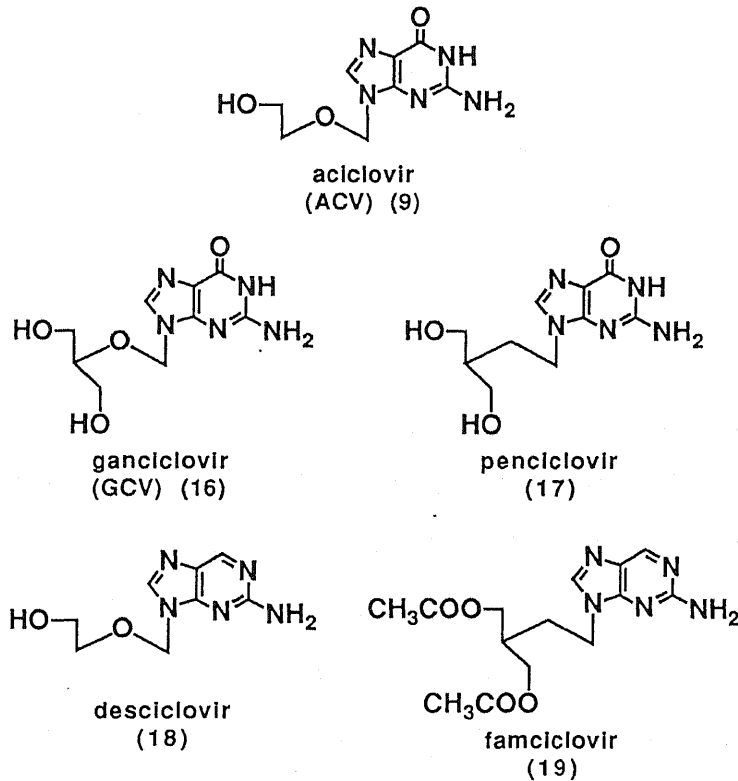


Chart 4

3. Bromovinyluridine 系抗ウイルス薬

Aciclovir (9) の VZV に対する効果は HSV-1, 2 に較べて多少劣るが、この VZV 感染症に対して brovavir³³⁾ (20) が非常に強力な抗ウイルス活性を示し、臨床試験で良い成績を与えている。³⁴⁾ Brovavir (20) は *in vitro* の抗ウイルス作用試験では aciclovir (9) の 1000 倍以上強い抗 VZV 効果を示し、しかも毒性はほとんど観察されないとされてい

る。これは brovavir (20) が、VZV の有する thymidine kinase 並びに thymidylate kinase により非常に効率良くリン酸化され、活性本体である brovavir triphosphate に変換されるためである。このように、brovavir (20) は VZV 感染細胞中で選択的に強く活性化されるという特徴を持つため、期待される臨床対象疾患は主として VZV 感染症に限られる。Brovavir (20) と同一の塩基を持つ BVDU³⁵⁾ (21) もほぼ同様の抗ウイルス作用を示すが、*in vivo* での安定性が低いとされている。(Chart 5)

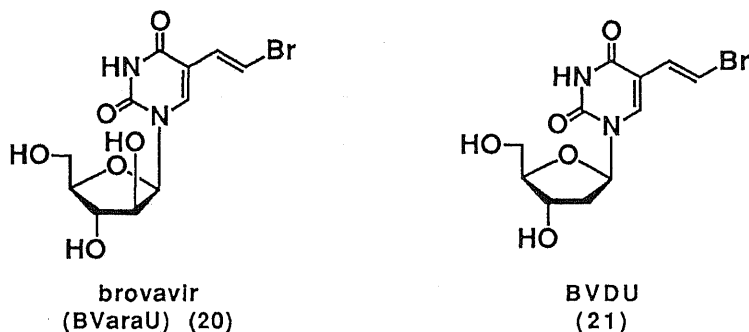


Chart 5

4. Dideoxynucleoside 系抗ウイルス薬

現代の黒死病とも呼ばれた AIDS の治療薬をめざす研究は、原因ウイルスである HIV の解明と共に精力的に行なわれて来た^{36,37)}が、最初に治療薬として承認された抗 HIV 薬は核酸誘導体である zidovudine (AZT) (10)であった。Zidovudine (10) は、1964年に抗癌剤を目指して合成された化合物³⁸⁾であるが、1985年抗 HIV 作用を有することが報告³⁹⁾され、1987年には米国で抗 AIDS 薬として承認された。Zidovudine (10) は臨床試験で非常に高い延命率を示し、我国でも1989年に認可されたが、骨髄毒性が強く、長期投与は慎重に行なわなければならないとされている。⁴⁰⁾

Zidovudine (10) の抗 HIV 作用発見に続き、zidovudine (10) 類縁の dideoxynucleoside 誘導体^{41,42)}である DDC (22), DDA (23), DDI (24), D₄T (25), 及び炭素環同族体である carbovir^{43,44)} (26) などの薬剤が欧米を中心として抗 HIV 薬として臨床開発中³⁷⁾である。このうち、DDI (24) は1992年本邦でも販売が承認され、また DDC (22) は、1992年6月米国において、zidovudine (10) との併用のみではあるが、条件付き認可制度によ

り認可された。(Chart 6)

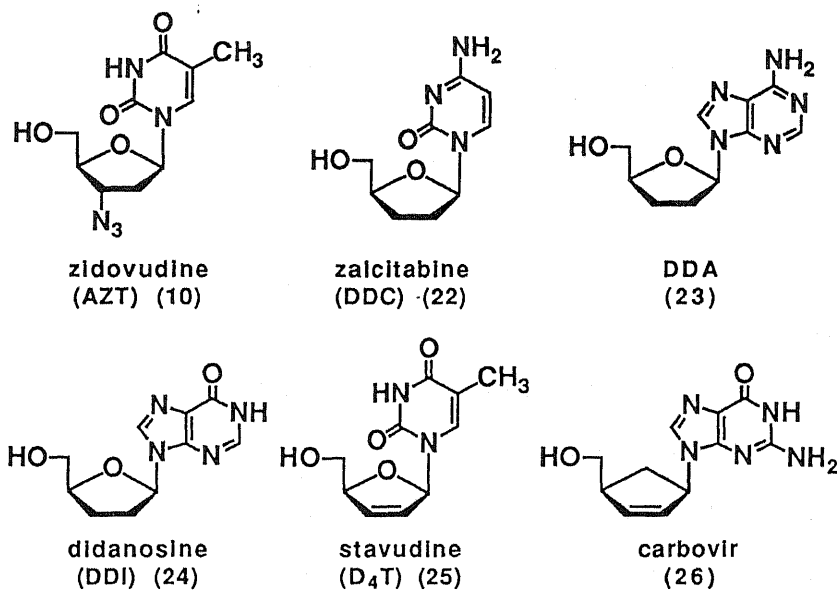


Chart 6

5. その他の抗ウイルス薬

以上述べた抗ウイルス薬以外に、様々な構造を持つ核酸系化合物が合成され、その抗ウイルス作用が評価されている。その中で ribavirin (27) はその構造並びに作用が特徴的であり、臨床評価の進んでいる化合物である。これまで述べてきた抗ウイルス薬は、一般に治療対象ウイルスが限定されているが、1972年に合成された ribavirin⁴⁶⁾ (27) は、*in vitro* 試験ではヘルペス科ウイルスを含む DNA ウイルスのみならず、HIV、RSウイルス、およびインフルエンザウイルスを含む数十種類のウイルスに対して効果を持つ broad spectrum 抗ウイルス薬である。¹⁹⁾ Ribavirin (27) は、本邦ではRSウイルス及びインフルエンザ A 及び B ウイルス感染者に対して臨床治験が行われている。

また、ribavirin (27) は、構造上塩基部分として purine や pyrimidine ではなく triazole 環を有することが特徴である。この ribavirin (27) 類似の化合物として、tiazofurin⁴⁷⁾ (28) が合成されているが、これは制癌剤として開発されている。(Chart 7)

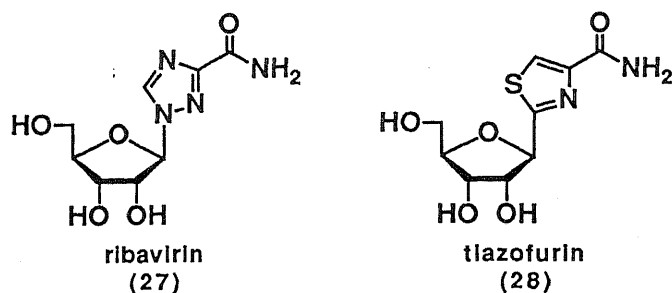


Chart 7

以上述べてきたように、高選択性抗ヘルペスウイルス薬 aciclovir (9) が出現し、世界的な問題となっている致死病 AIDS に対する治療薬として AZT (10) が適用されたことから、最近の医療の現場から、ヌクレオシド系抗ウイルス薬に対して期待が寄せられており、既にいくつかのヌクレオシド系抗ウイルス薬は、臨床上貴重な化学療法剤として評価されている。しかしながら、各々の薬物はまた欠点を持っている。例えば、aciclovir (9) が強く効果を示すウイルスは HSV-1, -2 のみであるし、経口吸収性及び経皮吸収性が低い。Ganciclovir (16) は aciclovir (9) が無力な HCMV にも抗ウイルス作用を発揮するが、骨髄細胞の増殖を強く抑制し好中球減少症を引き起こす。先に挙げた抗 AIDS 薬も多くはやはり副作用が強く、長期投与は困難であろうと思われる。

この現状を踏まえ、現在の抗ウイルス薬創製研究は、1) 安全性が高い aciclovir (9) タイプの薬物を HCMV を含む他のウイルスへ抗ウイルススペクトルの拡大を試みる研究、2) 強い抗 HIV 活性を有する AZT (6) に代表される dideoxynucleoside 類の副作用軽減を目指し、その結果長期連用に耐え得る薬物へ発展させることを目標とする研究、並びに 3) 既存薬物の経口吸収性等を含めた体内動態の改善を目的とした研究等を中心としている。しかしながら、既存化合物の誘導体化研究では、その母化合物の有するプロフィールから期待するほどには脱却できないことが多く、既存の抗ウイルス薬の構造から大きく離れた全く新規な骨格を有する母化合物の出現が待望されていた。

第3章 著者の基本的研究方針

著者は第2章で述べた抗ウイルス薬創製研究の流れに沿い、1) より広範な作用スペクトルを持ち、2) より安全性に優れたヌクレオシド系抗ウイルス薬の創製を意図し、現在の核酸誘導体の合成法の改良を進めながら新規骨格の探索を行うこととした。

第1節 核酸誘導体の立体選択的合成

核酸誘導体の糖部分は、いくつかの不斉中心を持ち、光学活性な複雑な化合物である。しかも、1カ所でも立体配置が異なればその生物作用が大きく変化することから、生物活性を期待し核酸誘導体を合成する際には、望む立体配置を有する化合物を立体選択的に合成することが要求される。このような、ヌクレオシド誘導体を含め、核酸誘導体の合成法に関しては古くより数多くの研究がなされ、既に成熟している感がある^{48,49)}が、いくつかの未解決な部分も存在する。その第1点は、核酸誘導体の糖部分の簡便な合成法である。通常、ヌクレオシド誘導体及びその糖部分は、天然より得られる原料を用いて合成している場合が多く、糖部分の効率的な合成法に関しては詳しく研究されているとは言えない。そのため、核酸誘導体の工業的生産時には大量の原料の確保が困難となる場合がある。第2点は、グリコシル化反応により 2'-deoxynucleoside 誘導体を合成する際の、 β 選択性の問題である。通常のヌクレオシド並びにヌクレオチドを含め、生物作用が期待される核酸誘導体は、 β -グリコシド結合を有するため、糖部分と塩基部分のカップリングによってグリコシド結合を形成させる際には、 β 異性体選択的なグリコシル化反応を行わなければならない。Ribose 類を糖供与体とするグリコシル化反応による ribonucleoside 類の β 選択的な合成は良く研究され、2位水酸基のアシル型保護基の隣接基関与を利用し制御することによって達成されている。しかしながら、2-deoxyribose 類を用いた一般性の高い β 選択的グリコシル化反応は、未だ見いだされてはいない。^{48,49)}

著者は、生物活性が期待される 2'-deoxyribonucleoside 誘導体の効率的で応用範囲の

広い合成法を開発すべく、1) 簡便な、2-deoxyribose 誘導体の立体選択的合成法 (第4章参照)、及び2) 2-deoxyribose 誘導体を糖供与体として用いる一般性の高いβ選択的グリコシル化反応 (第5章参照) について研究することとした。

第2節 Oxetanocin A (11) の全合成

1986年、嶋田らによって *Bacillus megaterium* 培養液より新規な核酸系抗生物質 oxetanocin A (OXT-A, 当初 oxetanocin と命名されたが、後に oxetanocin A と改称)⁹⁾ (11) の発見が報告された。Oxetanocin A (11) はヌクレオシドの糖部分として4員環である oxetane 環を有する特異な oxetanosyl nucleoside であり、その構造はX線結晶解析により解明された。

DNA 並びに RNA 及び化学伝達物質等、通常の生体に含まれる核酸誘導体は、糖部分として全て5員環 furanoside 構造を持つ5炭糖を有している。また核酸系抗生物質としては、furanoside 以外に、例えば aristeromycin⁵⁰⁾ (29)、neplanocin-A⁵¹⁾ (30)、あるいは adecyphenol⁵²⁾ (31) のように furanose の代わりに炭素5員環である cyclopentane 骨格を持つもの、(Chart 8-1) また gougerotin⁵³⁾ (32) あるいは arginomycin⁵⁴⁾ (33) のように6員環である pyranoside 構造を持つもの (Chart 8-2) が単離されている。このように天然核酸誘導体の糖部分の構造は変化に富んではいるが、5員環または6員環を有するもののみが知られていた。また、第2章で述べた合成ヌクレオシド誘導体の骨格としては、aciclovir (9) に代表される開環型ヌクレオシドも加わるが、oxetanocin A (11) に見られるような4員環構造を有するヌクレオシド誘導体は、従来全く知られていなかった。

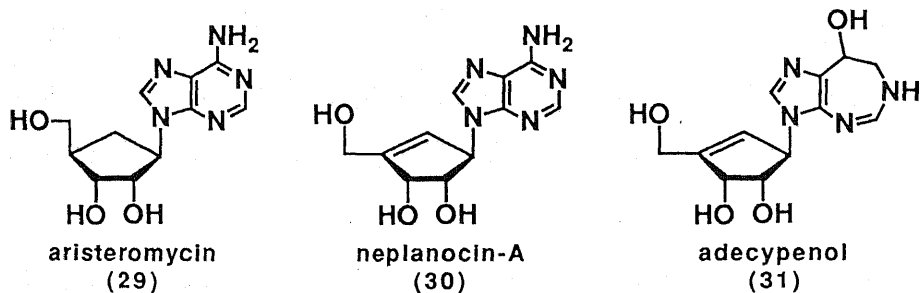


Chart 8-1

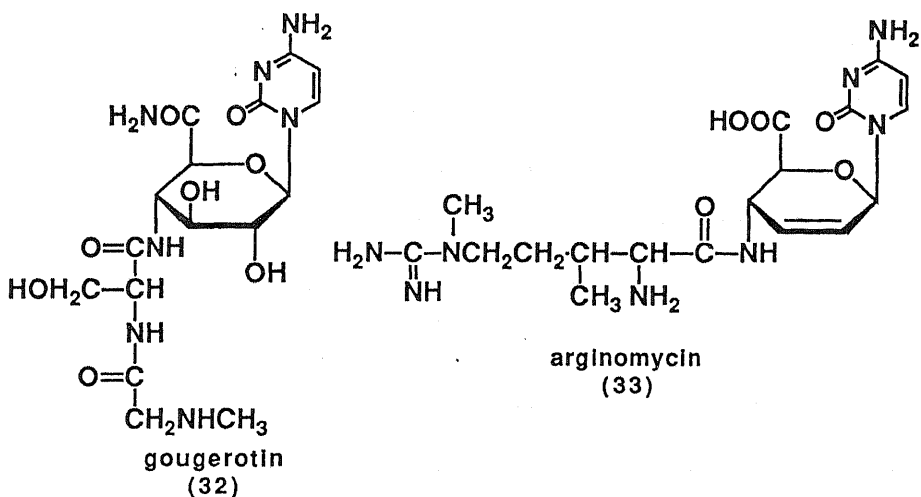


Chart 8-2

第2章で述べたように、より優れた抗ウイルス薬創製のために、既存の抗ウイルス薬の構造からかけ離れた全く新規な骨格を有する母化合物の出現が待望されているが、oxetanocin A (11)はその構造上の特徴から、新規なプロフィールを有する抗ウイルス薬の母化合物となることが期待された。事実、oxetanocin A (11)は弱いながらも抗HSV-1、-2 活性、¹⁰⁾ 抗HCMV 活性、¹⁰⁾ 抗HIV 活性、¹¹⁾ 及び抗B型肝炎ウイルス(HBV) 活性¹²⁾等幅広い抗ウイルス活性を示した。著者は、この化合物の構造の特異性及び広い抗ウイルススペクトラムに興味を持ち、oxetanocin A (11)の全合成を行うこととした。(Chart 9) (第7章参照)

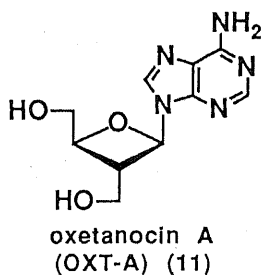


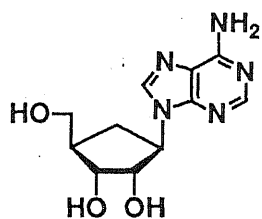
Chart 9

第3節 Carbocyclic oxetanocins (12, 13) の合成

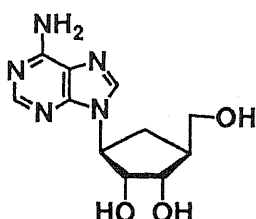
前節で述べたように、天然から核酸系抗生物質として aristeromycin^{50,55)} (29) 並びに

neplanocin-A⁵¹⁾ (30) 等の、抗ウイルス作用並びに抗癌作用を有する炭素環ヌクレオシド誘導体が単離されている。またこれらの単離より早く、抗ウイルス薬あるいは制癌剤を目的とした cyclopentane 環を有する炭素環ヌクレオシドの合成研究が開始され、現在でも研究が続けられている。⁵⁶⁾ ところで、ヌクレオシド炭素環誘導体は不斉な化合物ではあるが、初期にはラセミ体のみが合成されていた。近年になり、ようやく光学活性体の合成がなされ、両光学異性体の生物作用が比較検討出来るようになった。その結果、天然型と同じ絶対配置を持つ光学異性体が生物活性を示し、非天然型は活性をほとんど示さない^{44,55,57-60)} ことが明かとされている。⁶¹⁾ 例えば、(-)-C-Ado (aristeromycin)⁵⁵⁾ (29), D-2'-CDG^{57,58)} (35), (+)-C-2'-ara-fluoroguanosine⁵⁹⁾ (37), (+)-carbathymidine⁶⁰⁾ (39) 及び (-)-carbovir⁴⁴⁾ (26) は強い制癌作用あるいは抗ウイルス作用を有するが、対応する非天然型対掌体である (+)-C-Ado (34), L-2'-CDG (36), (-)-C-2'-ara-fluoroguanosine (38), (-)-carbathymidine (40), 及び (+)-carbovir (41) はほとんど作用を示さないことが報告されている。(Chart 10)

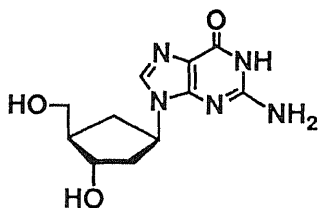
Oxetanocin A (11) の4員環 oxetanoside 構造は、抗ウイルス薬の新規な骨格となり得ることが期待されるが、その構造から化学的に不安定であると予想され、合成により数多くの類縁体を大量に製造することは困難であると考えられる。そこで、著者は oxetanocin 類の炭素環同族体である cyclobutane 環を糖部分として有する carbocyclic oxetanocin が有用な抗ウイルス薬の母核になるものと期待し、その合成を計画した。先に述べたように、炭素環ヌクレオシド誘導体の抗ウイルス作用は、天然型光学活性体に一方的に存在することが予想されることから、エナンチオ選択的かつジアステレオ選択的な合成法を用い、oxetanocin A (11) と同一の絶対配置を持つ光学活性 carbocyclic oxetanocin 類 (COXTs) (12, 13) の合成を行い、その抗ウイルス作用を検討することとした。(Chart 11) (第 8 章参照)



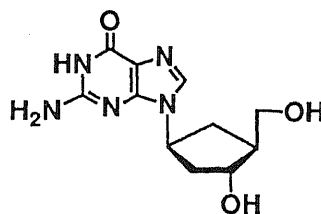
(-)-C-Ado
(aristeromycin) (29)



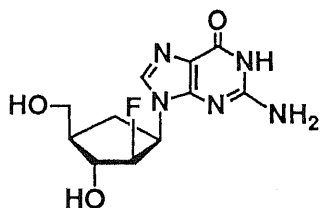
(+)-C-Ado
(34)



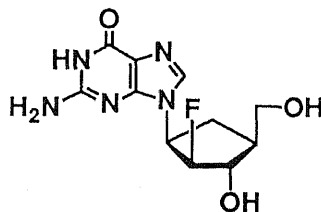
D-2'-CDG
(35)



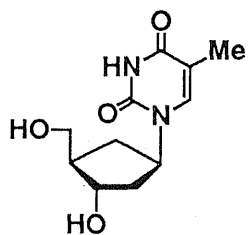
L-2'-CDG
(36)



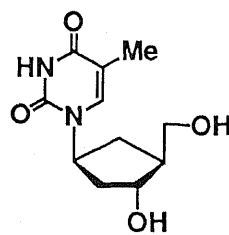
(+)-C-2'-ara-fluoroguanosine
(37)



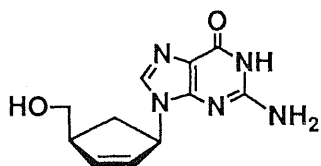
(-)-C-2'-ara-fluoroguanosine
(38)



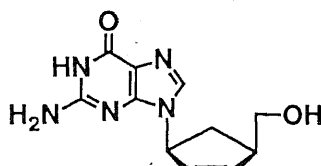
(+)-carbathymidine
(39)



(-)-carbathymidine
(40)

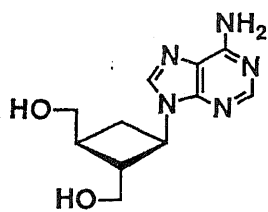


(-)-carbovir
(26)

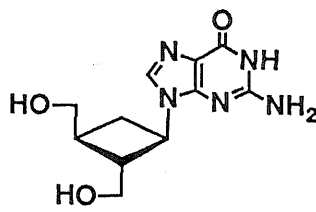


(+)-carbovir
(41)

Chart 10



carbocyclic oxetanocin A
(COXT-A) (12)



carbocyclic oxetanocin G
(COXT-G) (13)

Chart 11

第4章 立体選択的 oxylactonization 反応による 2-deoxyribonolactone (54) の合成

第1章で述べたように、ヌクレオシド等核酸系の化合物は、抗ウイルス作用をはじめ種々の薬理作用を示すことが期待される。本章では、核酸系化合物の代表的化合物の一つである 2'-deoxyribonucleoside 誘導体の効率的で応用範囲の広い合成法を開発することを目的として行なった研究のうち、糖部分である 2-deoxyribose 誘導体の簡便な立体選択的合成法の開発について述べる。

第1節 従来の研究概要及び著者の研究方針

核酸関連物質合成に関する研究のうち、ヌクレオシド誘導体の合成を目的とする研究は、主として、1) 天然より得られるヌクレオシド類の構造変換反応 (例えば Chart 12 参照⁴⁹⁾) 及び 2) 糖部分と塩基部分を結合するグリコシル化反応 (第5章参照) を中心に行われている。^{48,49)}

ところで、核酸誘導体の糖部分は、不斉中心をいくつも持つ光学活性な複雑な物質であるが、RNA 或いは DNA を初めとし、天然に存在するヌクレオシド及びデオキシヌクレオシドより、5炭糖である ribose (51) 並びに 2-deoxyribose (52) が比較的容易に得られるため、2) のグリコシル化反応を経由するヌクレオシド誘導体の合成研究は、これら天然由来の糖類を用いて行なわれてきた。(Chart 13) 従って、ヌクレオシド糖部分の合成法に関しては詳しく研究されているとは言えない。

しかしながら、従来の天然品を用いる方法では、工業的生産時に必要量の原料の確保が困難になることが有り得る。例えば、抗 AIDS 薬である zidovudine (AZT) (10) の生産初期には、原料である thymidine (53) が世界的に不足し、充分な量の AZT (10) が生産できないと言う事態が生じた。⁶²⁾ そこで著者は、2'-deoxyribonucleoside 類の出発化合物となる 2-deoxyribose (52) 及びその合成原料と考えられる 2-deoxyribonolactone (54) の工業的に生産可能な、純合成的な製法の開発を検討することにした。(Chart 14)

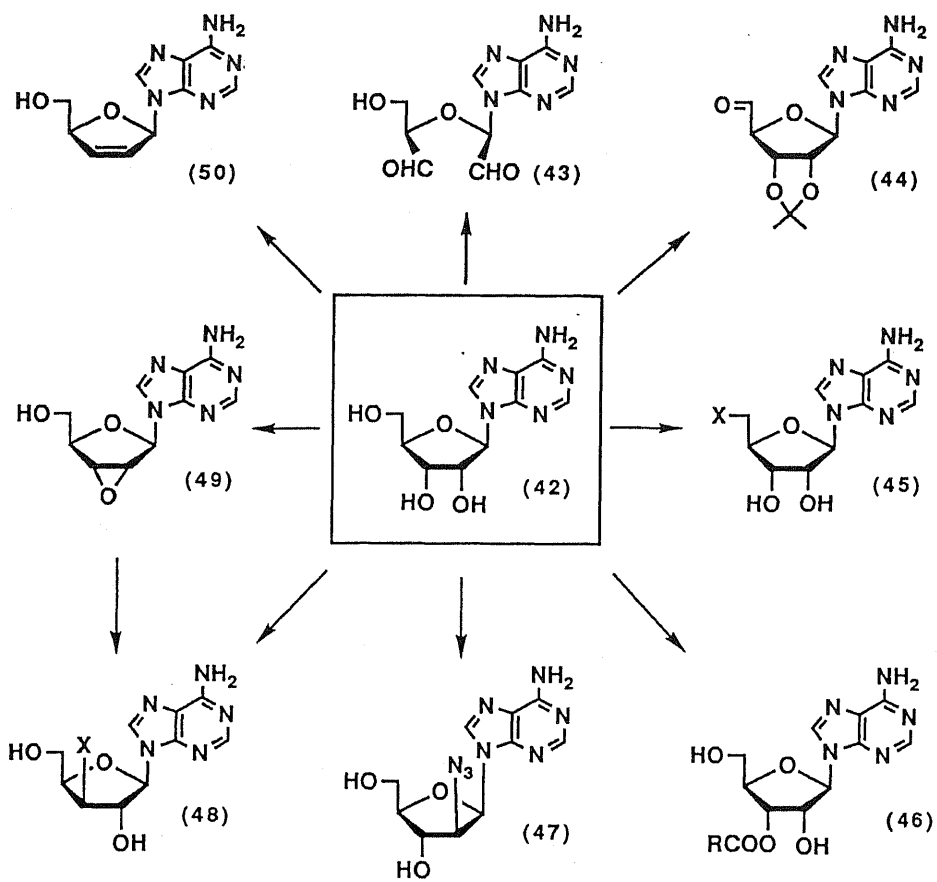


Chart 12

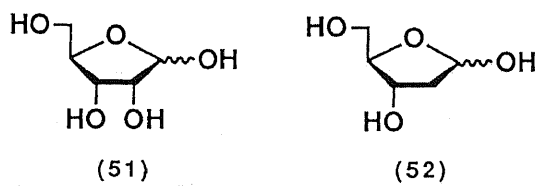


Chart 13

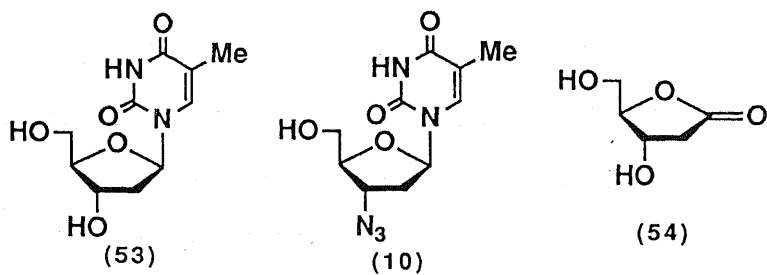


Chart 14

2-Deoxyribose (52) 及び 2-deoxyribonolactone (54) の合成に関しては、これらが、昆虫フェロモンである (-)-(5R,6S)-6-acetyl-5-hexadecanolide⁶³⁾ 等種々の天然物⁶⁴⁻⁶⁶⁾ を合成する際の出発原料として用いられる化合物であることや、また、近年における立体選択的な合成手法の進歩に伴い、新規に開発された合成手法の性能を示す例として糖類が標的とされていること^{67,68)} などから、いくつかの報告がなされている。⁶⁹⁻⁷⁷⁾

第2節 立体選択的 oxylactonization 反応

Alkenoic acid の halolactonization 反応は、Chart 15 に示すように直鎖状の不飽和カルボン酸誘導体をヨウ素或いは臭素等のハロゲン化試薬を用い lactone 体へ環化する反応であり、近年、その立体選択性が詳細に研究されている。⁷⁸⁻⁸¹⁾ この反応は入手し易い原料並びに試薬を用い、また操作も簡便である上に高い位置及び立体選択性で反応が進行し、高度に官能基化された環化生成物が得られるため、合成化学上重要な反応である。3位置換 alkenoic acid の halolactonization 反応は3位置換基の種類及び反応条件により、立体選択性が大きく変化することが報告されている。例えば Bartlett ら⁷⁹⁾ は、3-methyl-4-pentenoic acid (55) を thermodynamic control 条件下 (I_2/CH_3CN) で処理し、3,4-*trans*-lactone 体 (56) を選択的に得た。また Chamberlin ら⁸⁰⁾ は、3-hydroxy-4-pentenoic acid (58) を kinetic control 条件下 (I_2/THF -ether- $NaHCO_3$ aq.) で環化させると 3,4-*cis*-lactone 体 (60) が優先して生成することを見いだした。(Chart 15)

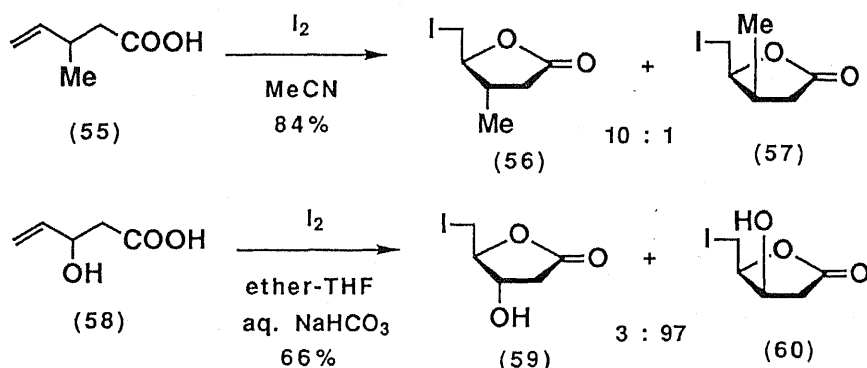


Chart 15^{79,80)}

また Tamura ら⁸¹⁾ は, 3-hydroxy-4-pentenamide 誘導体 (61, 62) を用いてもやはり 3,4-*cis*-lactone 体(60, 64) が優先して生成することを報告している。(Chart 16)

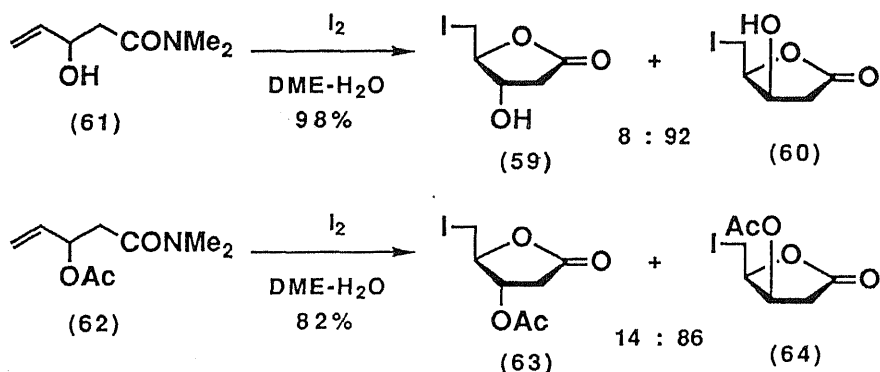


Chart 16⁸¹⁾

上記の様に halolactonization 反応は, 直鎖状化合物から一挙に5員環ラクトンが立体選択的に得られることから, この反応を応用すれば, 2-deoxyribonolactone 誘導体が効率的に合成できる. しかしながら, この環化反応をそのまま応用するには以下の2つの問題点が存在する. すなわち, 1) halolactonization 反応の結果得られる化合物に存在するハロゲン原子を水酸基に変換しなければならない, 2) 3位置換基が水酸基或いはアシロキシ基である時, 目的とする3,4-*trans*-lactone ではなく 3,4-*cis*-lactone が優先して生成する. そこで著者は, 3-hydroxy-4-pentenoic acid 誘導体 (65) を酸化して, 直接選択的に 3,4-*trans*-lactone 体(66) が得られるような酸化的ラクトン化反応 (oxylactonization) の条件を発見することを目的として実験を行なうこととした.(Chart 17)

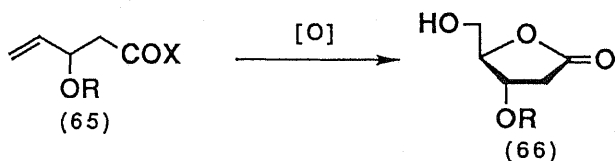
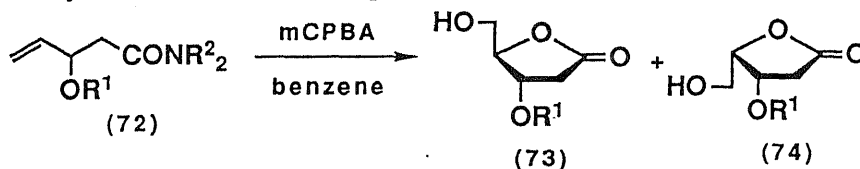


Chart 17

モデル化合物として 4-pentenoic acid (67a) 及び N,N-dimethyl-4-pentenamide (67b) を選び, mCPBA (*m*-chloroperoxybenzoic acid) を酸化剤として使い, oxylactonization 反応を

応においては 2-deoxyribonolactone (54) 型である *trans* 体が優先的に得られる事実は重要な知見である。

Table II. Oxylation reaction of 4-pentenamide derivatives



	R ¹	R ²	Yield(%)	(73) : (74)
a)	H	<i>i</i> -Pr	88	2.6 : 1*
b)	Bn	Me	70	2.1 : 1
c)	MOM	Me	54	1.9 : 1
d)	TBS	Me	49**	4.3 : 1
e)	TBS	<i>i</i> -Pr	90	4.3 : 1

*: diacetyl 誘導体に導いた後 GC で測定

** : mCPBA 2当量使用

さらに、原料であるアミドの3位水酸基へ保護基を導入した化合物について、本反応の立体選択性の検討を試みた。しかし、acetyl, benzoyl, pivaloyl, ethoxycarbonyl 等の acyl 基で保護した化合物を mCPBA と反応させてみたところ、反応系は複雑になり、目的とする lactone 体の収率は低下した。この粗反応生成物の NMR に於て 6.17 及び 7.43 ppm にそれぞれ 1H 分の doublet of doublet のシグナル⁸⁶⁾が認められた。このシグナルは 5-hydroxy-2-penten-4-olide⁸⁷⁾ (75) によるものであると推定されることから、本反応条件では acyloxy 基が脱離してしまうため反応収率が低下するものと推定した。

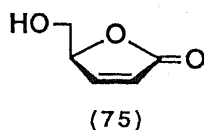


Chart 20

そこで、水酸基の保護基として、脱離しにくい benzyl 基 (Bn), methoxymethyl 基 (MOM) のようなエーテル型保護基を選び検討した。その結果、反応は円滑に進行し

lactone 体 (73, 74) は得られたが、その立体選択性は低いものであった。しかしながら、*t*-butyldimethylsilyl 基 (TBS) を保護基として用いた場合には、非常に高い選択性が観察された。すなわち、*N,N*-diisopropyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-pentenamide (72e) をベンゼン中4当量の *m*CPBA で処理すると73%の収率で *trans* 異性体 (73e) が優先して得られた。(*trans*:*cis*=4.3:1) また、dimethylamide 体 (72d) 及びdiisopropylamide 体 (72e) の実験結果の比較により、アミド上の置換基はこの反応の立体選択性に影響を与えないことが明らかとなった。

なお、本反応の生成物の立体配置は、主生成物 (73b, 73e) を脱保護して得られる化合物が、標品⁷³⁾である D-2-deoxyribonolactone の NMR 及び IR に完全に一致する事により決定した。(Chart 21)

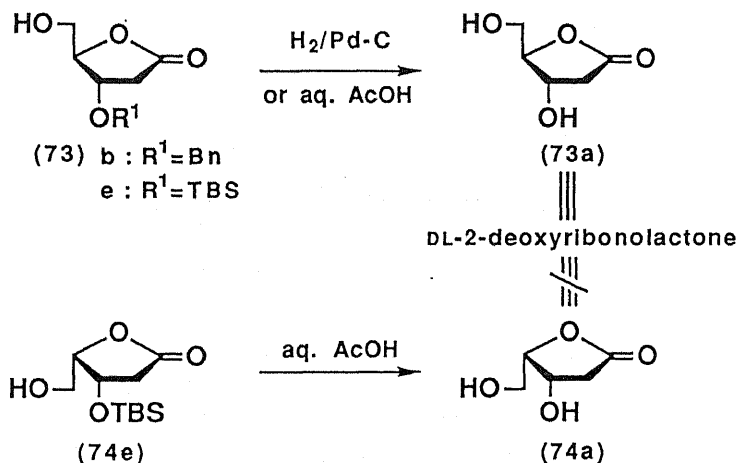


Chart 21

さらに、oxylactonization 反応に於ける立体選択性をより詳細に検討するために、ジ置換オレフィンである (*E*)- 及び (*Z*)-*N,N*-dimethyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-hexenamide (79a, b) を Chart 22 に示すように合成し、oxylactonization 反応に付した。

その結果、(*E*)-異性体 (79a) は、末端オレフィンであった化合物 (72e) と同様の *trans* 選択性を示したのに対し、(*Z*)-異性体 (79b) は立体選択性がほぼ消失し *trans* 及び *cis* 異性体が1.1:1で得られた。この結果は第3節で示すように本反応の機構を知る上で重要な知見となった。(Table III)

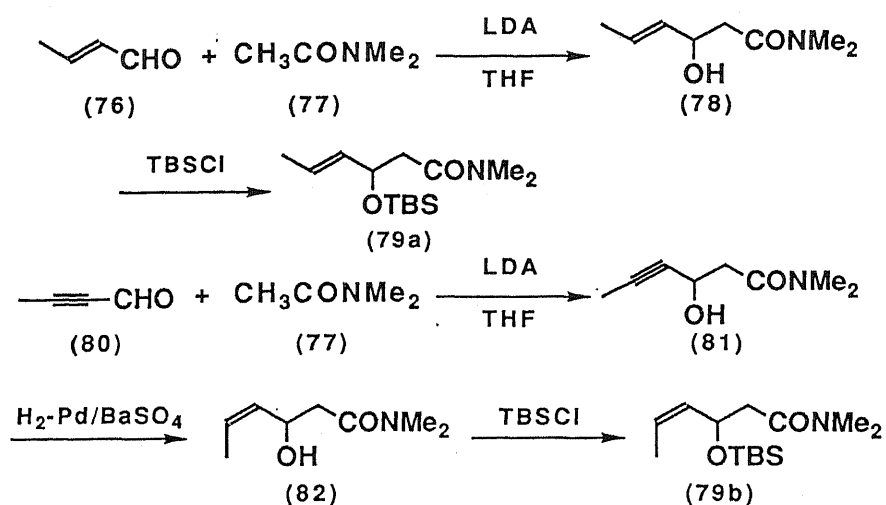
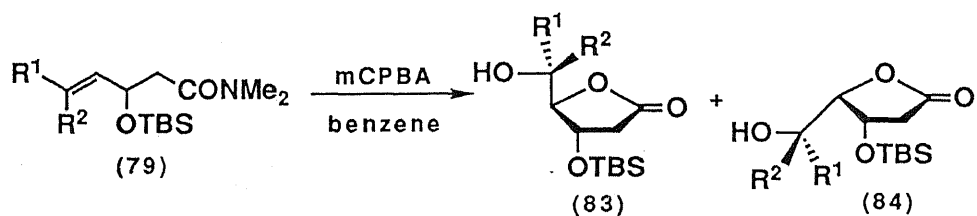


Chart 22

Table III. Oxylactonization reaction of 4-hexenamides derivatives



	R ¹	R ²	Yield(%)	(83) : (84)
a)	Me	H	79	3.9 : 1
b)	H	Me	63	1.1 : 1

第3節 Oxylactonization 反応の反応機構

本 oxylactonization 反応の反応系を酸性ではなく塩基性に保つ目的で、炭酸カリウム存在下に mCPBA で処理したところ、非常に不安定な化合物ではあるが、epoxide 体と推定できる化合物が生成した。⁸²⁾ このことより、本 oxylactonization 反応は one pot 反応ではあるが、実際には二重結合が mCPBA によってエポキシ化された後、反応によって生成した *m*-chlorobenzoic acid が酸触媒として働き、分子内のアミドカルボニルが

エポキシドを攻撃して閉環する二段階反応であり、それ故、本反応の立体選択性はエポキシ化反応の段階で決定されると推定⁸²⁻⁸⁴⁾した。(Chart 23)

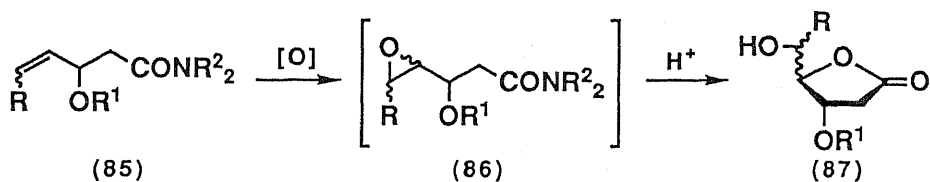


Chart 23

Allyl alcohol 類の過酸によるエポキシ化反応の立体選択性は現在までに良く研究されており、^{88,89)} allyl alcohol の水酸基に過酸が水素結合した遷移状態 (91-t, 91-e) を想定し、アリル位置換基と二重結合部位の置換基による立体反発によって生ずる $A^{[1,2]}$ 及び $A^{[1,3]}$ -strain 様の立体効果を用いてその立体選択性を説明している。⁸⁹⁾

$A^{[1,2]}$ 及び $A^{[1,3]}$ -strain は、Johnson^{89a)} により提唱された立体効果の概念であり、cyclohexane 誘導体の場合を例に上げると以下のように説明されている。例えば cyclohexene 誘導体の2種の conformer (88a, b) が平衡にある時、R 及び R^3 が立体的に小さい場合は、conformer 88a が優位であるが、R 及び R^3 がある程度以上嵩高くなると、 C^6 位の axial 位に置換基がある conformer 88b が優位となる。これは、conformer 88a の $C^6-C^1-R^3$ のなす二面角が小さいので、 $R-R^3$ 間の相互作用エネルギーが大きくなるため (1,2-eclipse 効果) だと考えられる。このようなひずみは $A^{[1,2]}$ -strain と呼ばれている。

(Chart 24-1)

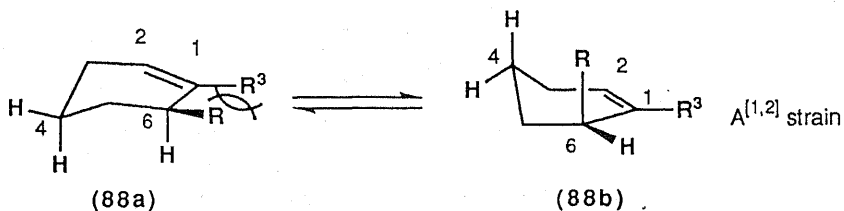


Chart 24-1

同様に、methylenecyclohexane 誘導体 (89a, b) の場合、conformer 89a では R 及び R^2 がほぼ同一平面に syn 配置に位置する。そのため、R 及び R^2 が嵩高い場合は、 C^3 位の置

換基が axial 位を占める conformer 89b が優位となる。このような効果が $A^{[1,3]}$ -strain と呼ばれている。(Chart 24-2)

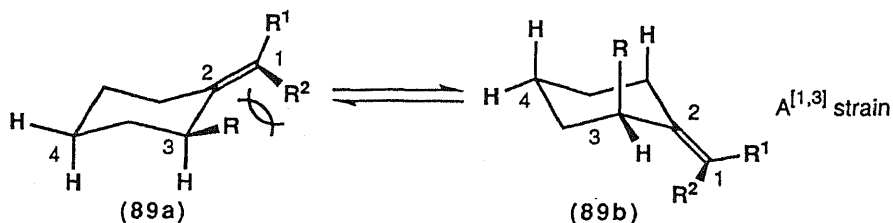
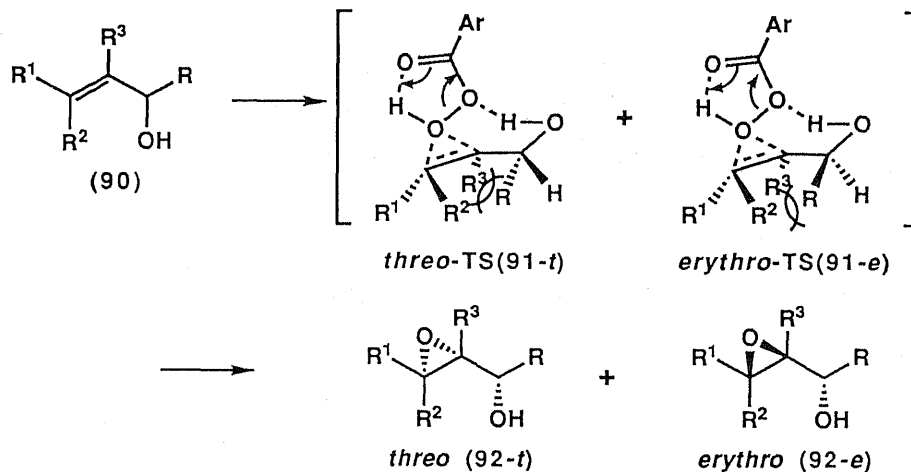


Chart 24-2

Allyl alcohol 誘導体 (90) の過酸によるエポキシ化反応では、過酸が反応するオレフィン面と、置換基Rとの相対的位置関係から2種の遷移状態、*threo*-TS (91-*t*) 及び *erythro*-TS (91-*e*) が考えられる。この2種の遷移状態 (91-*t*, 91-*e*) は置換基Rの相対的配置が異なるのみであるので、両者の安定性の差は置換基Rと他の置換基との interaction を比較すれば良いこととなる。(Table IV)

Table IV. Epoxydation of allyl alcohols with peroxyacid⁸⁹⁾



run	R ¹	R ²	R ³	R	92- <i>t</i>	:	92- <i>e</i>
a)	H	H	H	Me	60	:	40
b)	Me	H	H	Me	64	:	36
c)	H	Me	H	Me	95	:	5
d)	Me	Me	H	Me	95	:	5
e)	H	H	Me	Me	45	:	55
f)	H	H	Me ₃ Si	Ph	0	:	100

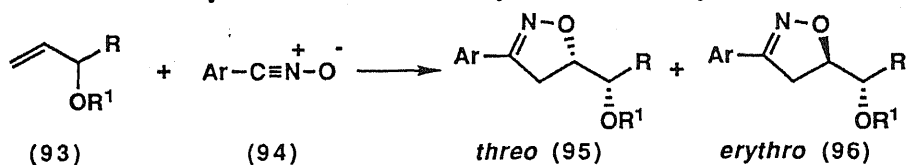
上記エポキシ化反応において、*Threo*-TS (91-*t*) ではRとR³間のA^[1,2]-strain様の立体反発効果がこの遷移状態を不安定化する要因であり、一方、*erythro*-TS (91-*e*)の不安定化要因は *syn* 配置をとるR-R²間のA^[1,3]-strainである。⁸⁹⁾ (Table IV)

以上の考察から allyl alcohol 誘導体 (90) の過酸によるエポキシ化反応における立体選択性は以下のように説明される。1) R³=Hの場合は、RとR³間のA^[1,2]-strainによる不安定は小さく、R-R²間のA^[1,3]-strainの影響をより大きく受けるため、*threo*-TS (91-*t*) が *erythro*-TS (91-*e*) より優位な遷移状態となり *threo*-epoxide (92-*t*) が主生成物となる。(Table IV, run a-d) この効果はR²が水素より嵩高い methyl 基である場合に顕著となる。(Table IV, run c, d) 2) R³が嵩高い場合は、*threo*-TS (91-*t*) はRとR³間のA^[1,2]-strainの影響で不安定化されるため、*erythro*-TS (91-*e*) がより安定となり、その結果 *erythro*-epoxide (92-*e*) が主生成物となる。(Table IV, run e, f) 3) R¹の嵩高さは生成物の比にほとんど影響を与えない。(Table IV, run a vs. b, c vs. d)

以上の立体効果を oxylactonization 反応に適用して考えると、水酸基を持つ化合物 (72a) の oxylactonization 反応ではその立体選択性 (73a:74a=2.6:1, Table II, run a) が allyl alcohol 体 (90a) のエポキシ化反応における立体選択性 (92a-*t*:92a-*e*=1.5:1, Table IV, run a) とほぼ一致しているが、allyl ether 型の化合物 (72b-72e) に91-*t*, 91-*e* のような遷移状態を想定する事は困難である。⁹⁰⁾ 仮にこの遷移状態の類似体が存在すると仮定しても、(*Z*)-hexenamide 体 (79b) の oxylactonization 反応においては選択性が消失 (83b:84b=1.1:1, Table III, run b) するのに対し、(*Z*)-allyl alcohol 体 (90c) では選択性が向上している (92c-*t*:92c-*e*=19:1, Table IV, run c) という結果は説明できない。

また、Houkら⁹¹⁾ は allyl alcohol 誘導体 (93) へ nitrile oxide 類 (94) が環状付加反応する際の遷移状態を、シアン酸 (HCNO) に対する 1-butene, allyl alcohol, または allyl ether の反応をモデルとしてコンピュータ計算を用いて推定した。

Table V. Nitrile oxide cycloaddition reaction to allyl alcohols and allyl ethers⁹¹⁾



	Ar	R	R ¹	(95) : (96)
a)	Ph	Me	H	60 : 40
b)	p-NO ₂ Ph	Me	Me	36 : 64
c)	Ph	Me	Bn	36 : 64
d)	Ph	Me	THP	37 : 63
e)	Ph	Me	TBS	28 : 72
f)	p-NO ₂ Ph	Et	H	64 : 36
g)	p-NO ₂ Ph	Et	PMS	20 : 80

その結果, allyl alcohol 誘導体 (93) の R 基は Chart 25 に示す遷移状態モデル (97) において立体障害の少ない "anti" 位に位置し, 1) allyl ether の場合 (R¹≠H) には, "inside" にアルコキシ基が位置する遷移状態が安定であり ("inside alkoxy effect"), 2) allyl alcohol の場合 (R¹=H) には, 水酸基が "outside" に位置する遷移状態が安定だという結果を得て, allyl ether の場合 (R¹≠H) と allyl alcohol の場合 (R¹=H) とで逆転するこの反応の立体選択性をうまく説明した.

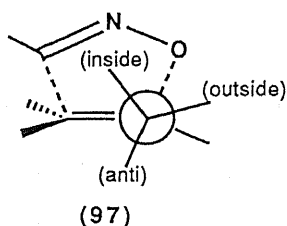


Chart 25

Oxylactonization 反応では, 水酸基を有する hydroxyalkenamide 体及び水酸基を持たない allyl ether 型 alkenamide 体共に 3,4-*trans* 異性体が優先して生成するため, (Table II) この Houk のモデルをあてはめて考えると, その立体選択性は allyl alcohol 型の場合には一致するが, allyl ether 型の場合が一致しない. ここで, oxylactonization 反応並びに nitrile oxide cycloaddition 反応に用いられた allyl ether 型化合物のうち共通の置換基

[benzy (Bn), *t*-butyldimethylsilyl (TBS)]を有する化合物の選択性を比較した。Oxylactonization 反応における Bn-pentenamide 体 (72b) 及び TBS-pentenamide 体 (72d, e) の立体選択性はそれぞれ 2.1:1 及び 4.3:1 (Table II, run b, d, e) であり, nitrile oxide cycloaddition 反応における Bn-allyl ether 体 (93c) 及び TBS-allyl ether 体 (93e) の立体選択性はそれぞれ 1:1.8 及び 1:2.7 (Table V, run c, e) であることから, 両反応において立体選択性は逆だが, その生成比及び置換基による生成比の変化は類似しているといふことができる。

ところで, oxylactonization 反応において高い *trans* 選択性を示した化合物 (72d, e) の ester 型化合物, ethyl 3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-pentenate (98), を mCPBA で処理すると, 2種の epoxide の混合物 (99) が得られたが, その立体選択性は低く, GC面積比は 1:1.3 であった。(Chart 26) このことから, alkenamide 類の oxylactonization 反応の遷移状態には, allyl ether 部分だけではなく, amide 部分も関与していると考えなければならない。

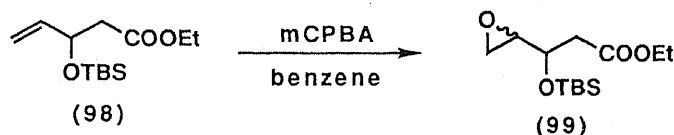


Chart 26

ここで, 以上考察してきた, 1) allyl alcohol 類の過酸によるエポキシ化の反応機構, 2) Houk のモデルによる反応機構, 及び 3) 対応する ester 体との立体選択性の比較を考慮し, alkenamide 類の oxylactonization の反応機構を次の様に考えた。

出発原料が hydroxyamide の場合は, 過酸と水酸基が水素結合して反応が進行する通常の allyl alcohol 類と同様に epoxide が生成し, これが酸触媒により環化して lactone 体が得られる。一方, allyl ether 型の化合物では, 過酸がアミドと強い複合体を形成する事が知られている⁹²⁾ことから, oxylactonization 反応の立体選択性の起源, すなわちエポキシ化反応の立体選択性は, アミドカルボニルと水素結合した過酸がアミドと同一

した。このモデルでは、(E)-二置換オレフィン (79a) の oxylactonization 反応で得られる lactone 体の選択性が、末端オレフィン (72e) の選択性と変化がないのに対し、(Z)-異性体 (79b) ではその選択性が消失する事が良く説明できる。すなわち、遷移状態 (101) に於いて、Z位置換基R²が methyl 基の場合、置換基 OTBS との立体反発により、この *trans*-lactone (104) へ導かれる遷移状態 (101) が不利になる。このため選択性が低下するものと思われる。(Chart 27)

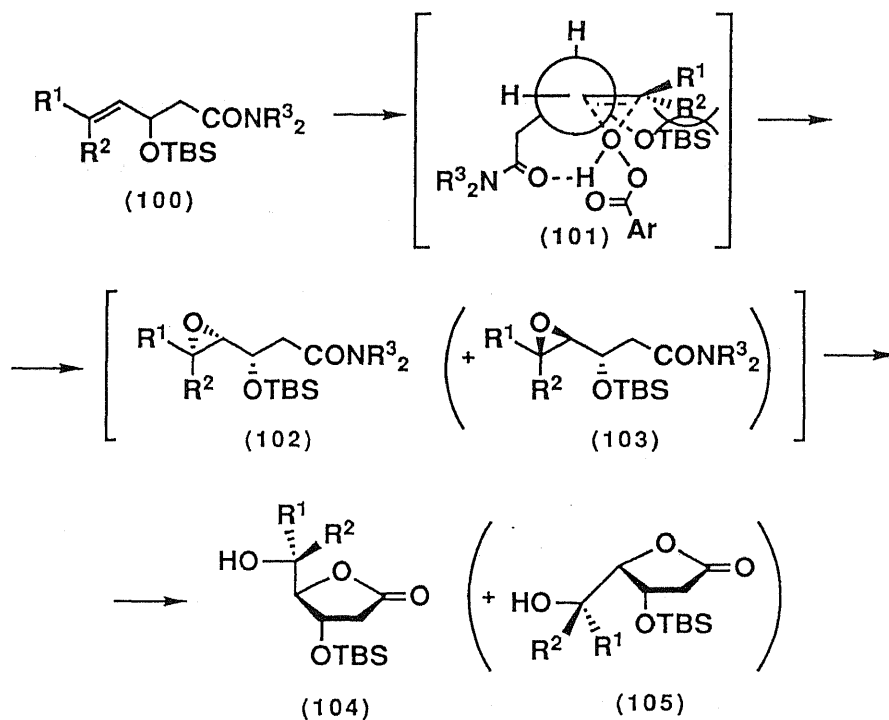


Chart 27

以上述べてきたように、容易に入手可能な直鎖状の alkenamide 体を mCPBA で処理するのみという簡便な操作で、3位水酸基が保護された 2-deoxyribonolactone 誘導体を高立体選択的に得るとともに、この反応の遷移状態を推定することができた。このようにして簡便に得られる 2-deoxyribonolactone (54) は、既に収率良く 2-deoxyribose (52) に還元できることが報告されている^{71,73,75)}ので、本 oxylactonization 反応は 2'-deoxyribonucleoside 合成中間体の有用な合成法であると思われる。(Chart 28)

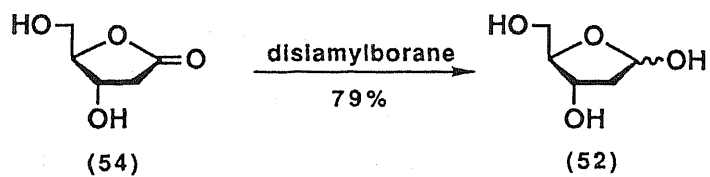


Chart 28

第5章 2-Deoxyribose 誘導体の立体選択的グリコシル化反応の開発

本章では 2'-deoxyribonucleoside 誘導体の効率的で応用範囲の広い合成法の開発を目的として行なった研究のうち、2-deoxyribose 誘導体を用いる一般性の高い立体選択的グリコシル化反応の開発研究について述べる。

第1節 従来の研究概要及び著者の研究方針

核酸誘導体は、主として5員環 (furanose) 構造を有する5炭糖の1位 (anomer 位) に purine 或いは pyrimidine 等の核酸塩基が結合したグリコシド化合物であり、理論的には anomer 炭素の立体化学により、 β -anomer 及び α -anomer の2種の異性体に分類される。(Chart 29) しかし、天然に存在する核酸誘導体はほとんど β -anomer であり、生理作用の期待される核酸誘導体は β -anomer のみであると言っても過言でないところから、 β -anomer をどのようにして選択的に合成するかが重要な課題となっている。

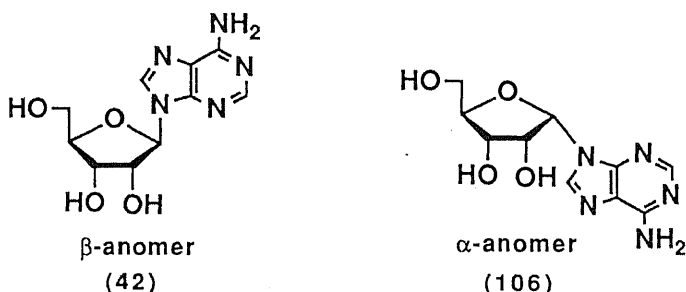


Chart 29

糖部分と塩基部分とのカップリング反応によってグリコシド結合を形成する反応 (グリコシル化反応) は、核酸誘導体合成反応の中で非常に重要な位置を占める反応である。したがって、このグリコシル化反応に関しては、現在までに様々な手法や保護基についての研究が行われており、いくつかの有用な方法が報告されている。⁴⁹⁾ 代表的なものとしては、1) 初めてヌクレオシドの合成に成功した Heavy Metal Salts of Base and Poly-O-acylglycosyl Halide 法 (Fischer-Helferich-Davoll-Lowy 法⁹³⁾)、2) pyrimidine nucleoside 類の初めての一般的合成法である Hilbert-Johnson 法、⁹⁴⁾ 3)

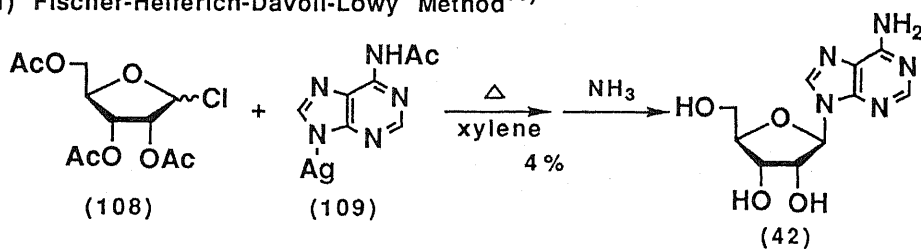
purine 及び pyrimidine nucleoside を収率良く与える Mercuri-Cyanide-Nitromethane 法, ⁹⁵⁾

4) 操作が簡便で特に purine nucleoside の合成に有効な溶融法, ⁹⁶⁾ 5) Hilbert-

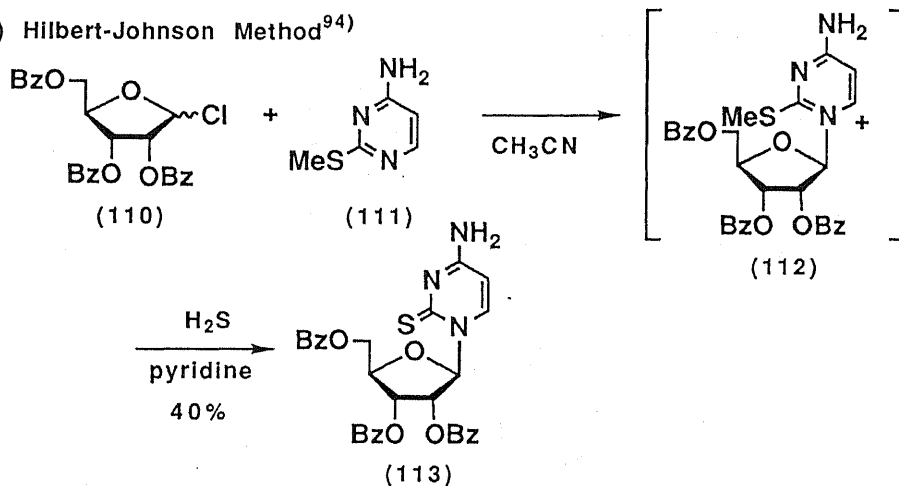
Johnson 法の変法である trimethylsilyl 化法, ⁹⁷⁾ 及び 6) trimethylsilyl 化法の改良法であ

り, 現在最も良い結果が得られている Vorbruggen 法⁹⁸⁾等が挙げられる. (Chart 30)

1) Fischer-Helferich-Davoll-Lowy Method⁹³⁾



2) Hilbert-Johnson Method⁹⁴⁾



3) Mercuri-Cyanide-Nitromethane Method⁹⁵⁾

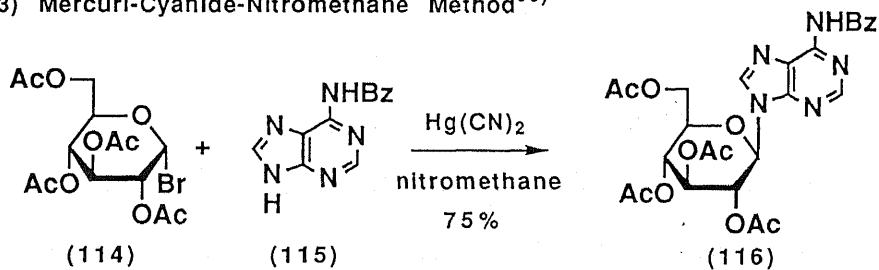
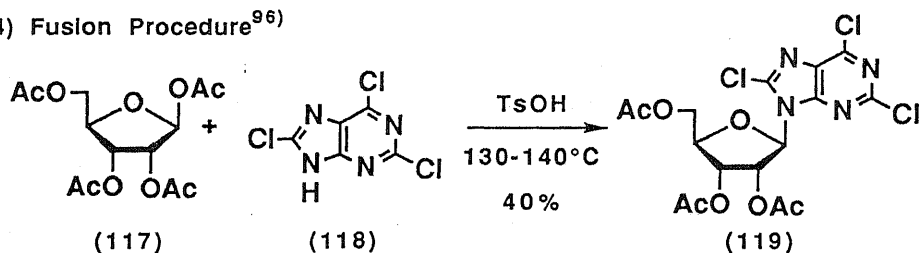
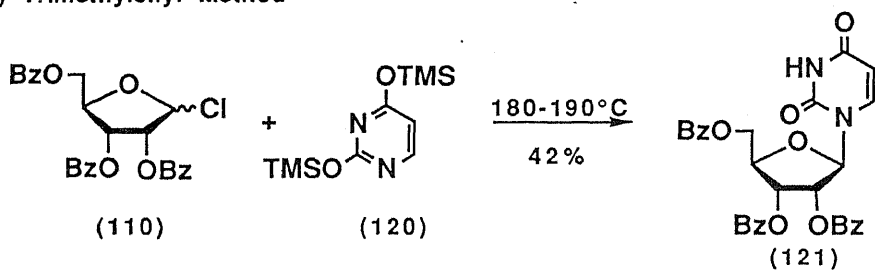


Chart 30-1

4) Fuslon Procedure⁹⁶⁾



5) Trimethylsilyl Method⁹⁷⁾



6) Vorbrüggen's Procedure⁹⁸⁾

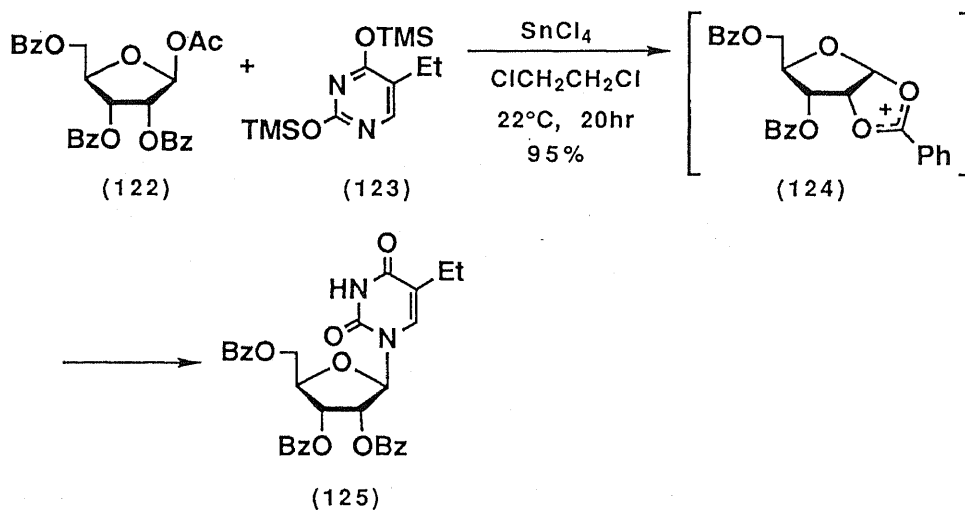


Chart 30-2

以上のグリコシル化反応においては、先にも述べたように anomer 位の立体選択性を制御し、 β -anomer を選択的に得る必要がある。Vorbrüggen 法に代表されるように、ルイス酸等の酸を触媒とするグリコシル化反応は anomer 炭素上のカチオンを經由して進行する。したがって、 2α 位に水酸基を持つ糖誘導体のグリコシル化反応の際、この水酸基の保護基としてアシル型保護基を用いた場合は、生じた anomer 位のカチオ

ンにアシル基が隣接基関与して、acyloxonium ion 中間体 [例えば (124)] が生成する。このため、求核剤は2位水酸基の反対側から anomer 炭素を攻撃し、1,2-*trans* グリコシドが優先して得られる。^{98,99)} これは Baker's 1,2-*trans* rule¹⁰⁰⁾ として知られており、この効果により、ribonucleoside 誘導体のβ-anomer 選択的グリコシル化反応が達成されている。⁴⁹⁾ また、炭素求核剤による C-グリコシル化反応も、核酸塩基による N-グリコシル化同様、この1,2-*trans* 則に従うことが報告されている。¹⁰¹⁾ (Chart 31).

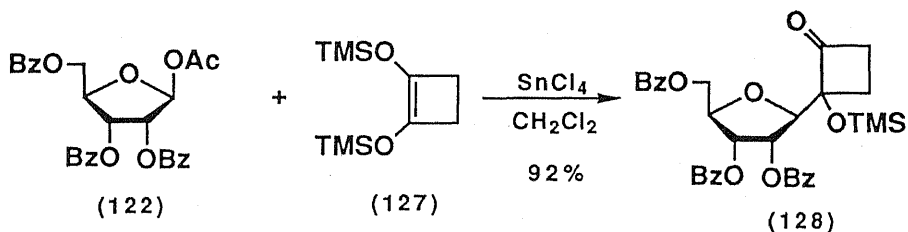
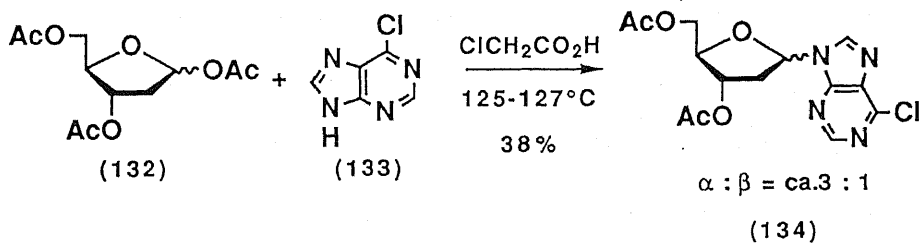
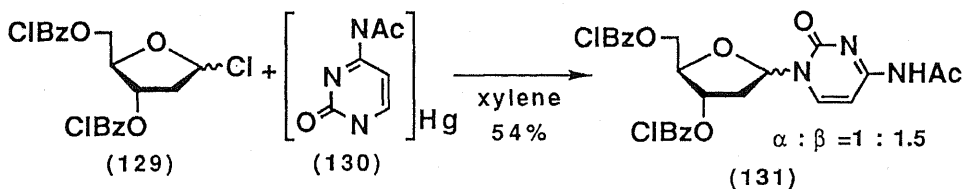


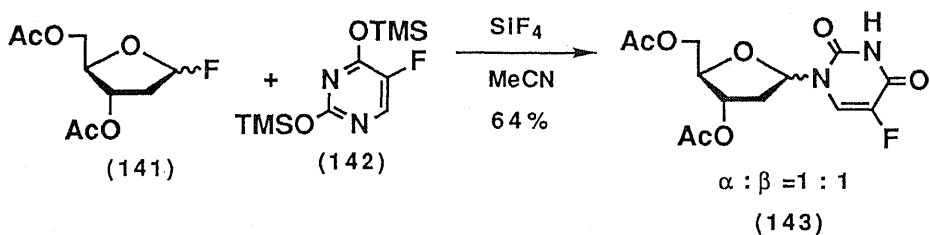
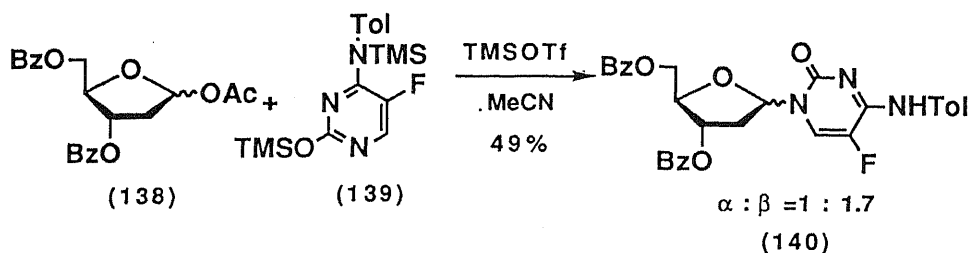
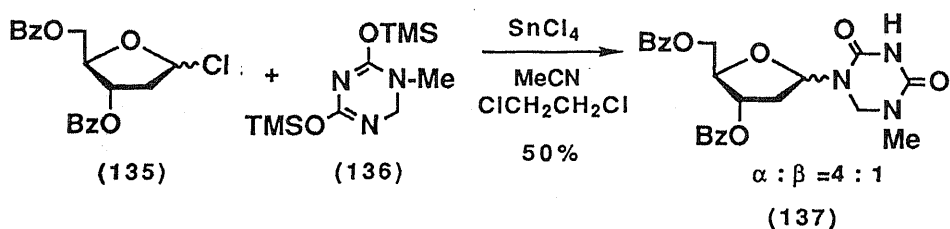
Chart 31¹⁰¹⁾

一方、2'α位に水酸基を持たないヌクレオシド類、例えば 2'-deoxyribonucleoside 誘導体^{102,103)}(Chart 32) 及び 2'-deoxy-2'-fluronucleoside 誘導体¹⁰⁴⁾(Chart 33) では、グリコシド体をβ選択的に得ることは困難である。Chart 32, 33 に示したように、これら化合物のグリコシル化反応では、選択性がほとんど見られない。



CIBz = *p*-chlorobenzoyl

Chart 32-1^{102,103)}



Tol = *p*-toluoyl, TMSOTf = $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$

Chart 32-2^{102,103)}

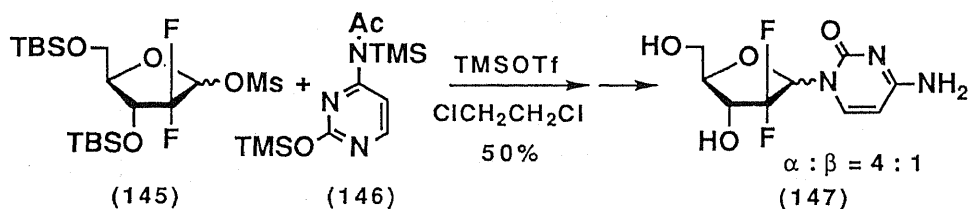


Chart 33¹⁰⁴⁾

さらに、2'α-水酸基ではなく、2'β-水酸基を持つ *arabino* 型¹⁰⁵⁾(Chart 34) 及び *lyxo* 型¹⁰⁶⁾(Chart 35)ヌクレオシドでは、1,2-*trans* 則に従う 2β-acetoxy 体 (151) のみならず、acyloxonium ion 中間体の関与のない 2β-benzyloxy 体 (148) の反応でも、望ましくない α-anomer が主生成物となる。

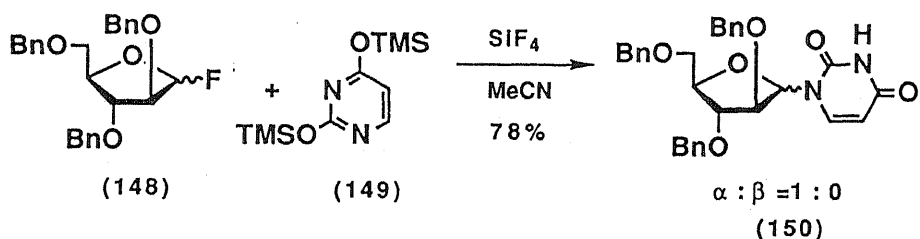
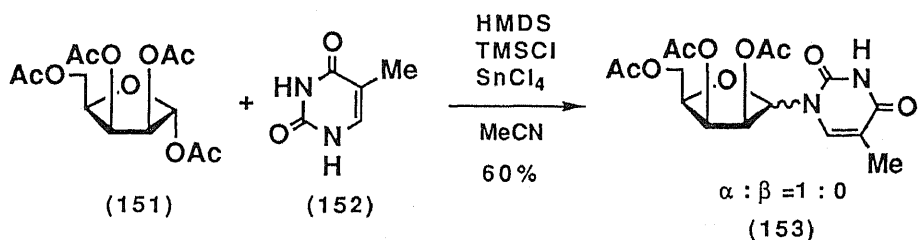


Chart 34¹⁰⁵⁾



HMDS = hexamethyldisilazane

Chart 35¹⁰⁶⁾

2'α-水酸基を有していない糖誘導体において、β-グリコシド化合物を選択的に合成する反応として、再結晶法等によってα-anomerを純粋に取り出すことができた1-halogenoribose 誘導体に対し、塩基をS_N2型機構に従って置換させようとする研究がいくつか行なわれている。¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾ 2'-Deoxyribonucleoside 誘導体については、2-deoxy-α-D-erythro-pentofuranosyl chloride 誘導体 (154, 159) に対し purine 型核酸塩基¹⁰⁷⁾または cyanide ion¹⁰⁸⁾を反応させた例が報告されている。本法は優れた方法ではあるが、原料のα-ハロゲン糖を純粋に得ることは必ずしも容易でないことが難点である。本法を含め、現在までに応用範囲が広くしかも一般性の高い反応の開発には至っていない。

(Chart 36)

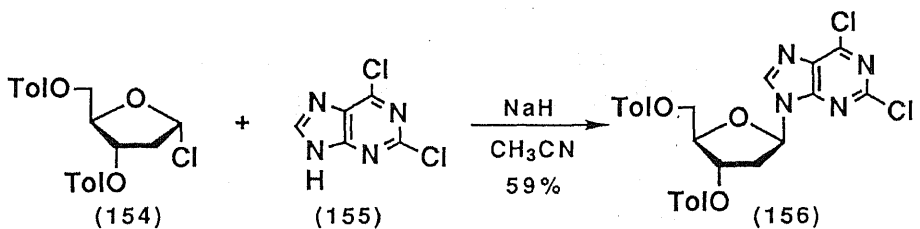
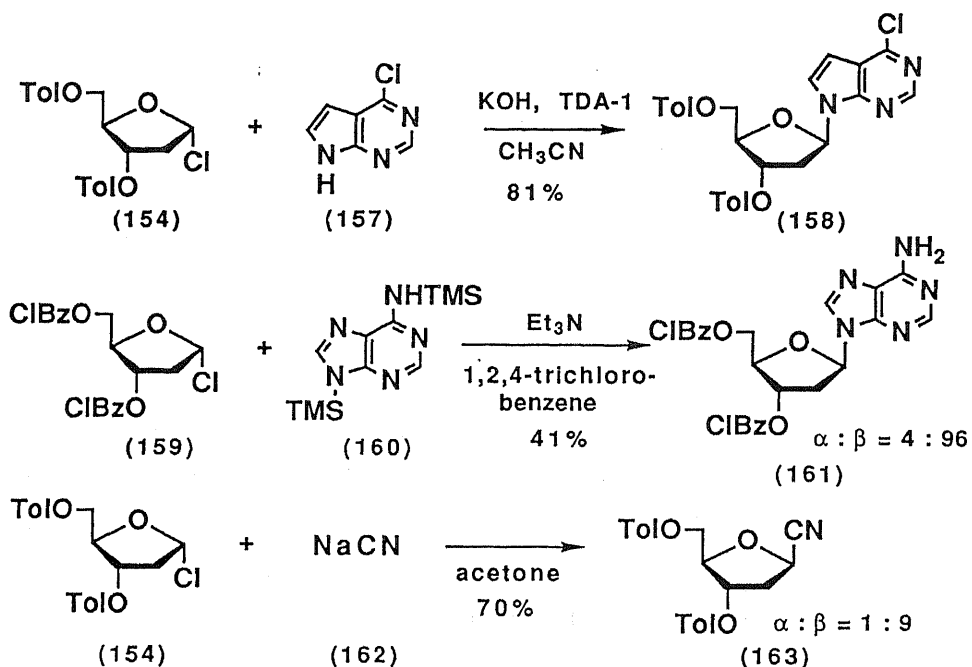


Chart 36-1¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾

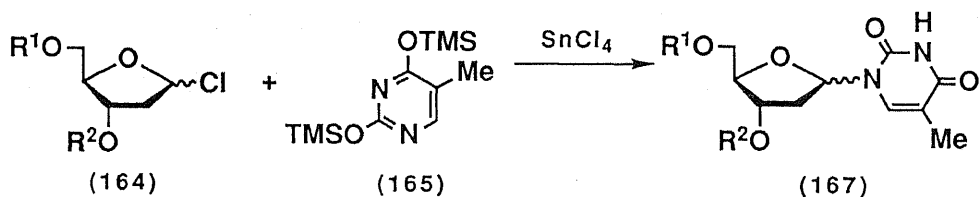


TDA-1=tris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amine

Chart 36-2¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾

ところで Wierenga ら¹⁰²⁾は、2-deoxyribose 誘導体の3位及び5位に存在する二つの水酸基を、立体的にはほぼ同じ大きさであるが、隣接基関与を期待できる *p*-toluoyl 基 (Tol) と隣接基関与の期待できない benzyl 基 (Bn) を組み合わせて保護した後、pyrimidine 型塩基 (165) を用いてグリコシル化反応の選択性を比較した。(Table VI)

Table VI. Comparative data for glycosylation reactions¹⁰²⁾



R ¹ (5位)	R ² (3位)	yield	α : β
Tol	Tol	65%	1 : 3
Bn	Tol	15%	1 : 2.5
Tol	Bn	4%	1 : 0
Bn	Bn	30%	3 : 2

その結果、 α -、 β -選択性には (168) および (169) のような3位または5位水酸基に存在する保護基が隣接基関与した中間体が重要であると結論し、3 α -水酸基に強く隣接基関与する保護基を導入し、一方5位水酸基に隣接基関与できない保護基を導入すれば、 β 選択的なグリコシル化は可能であろうと予測した。(Chart 37)

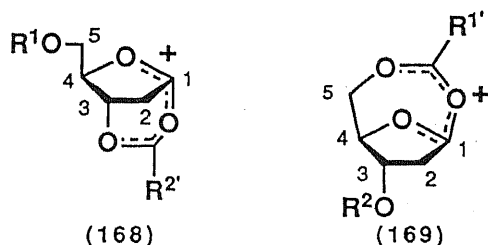


Chart 37

そこで著者は、2-deoxyribose 誘導体の3 α -水酸基に、アシル基よりも強い隣接基関与が可能な置換基を導入し、1位炭素のカチオンをより強く安定化することができれば、グリコシル化反応の立体選択性をコントロールすることが可能となり、適用範囲の広い β 選択的グリコシル化反応が開発できると考え、3 α -水酸基の置換基(Y)について検討することとした。(Chart 38)

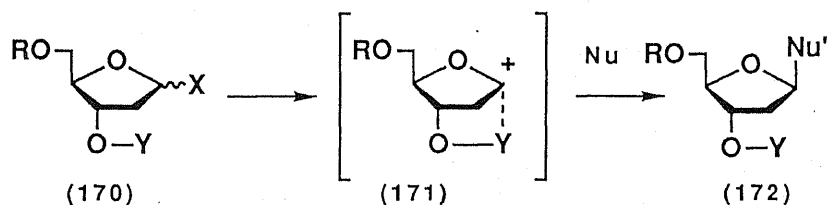


Chart 38

第2節 3-O-Substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxyribofuranose (193) の合成

核酸誘導体には、C-ヌクレオシドと呼ばれる化合物群が存在する。これは、糖部分の anomer 炭素が塩基部分の炭素原子とグリコシド結合しているものであり、例えば抗癌活性を持つ核酸系抗生物質である formycin¹¹⁰⁾ (177) 並びに showdomycin¹¹¹⁾ (181)、及び抗癌活性を期待して合成された pseudoisocitidine¹¹²⁾ (186) 等が挙げられる。生物活性的見地からこれらC-ヌクレオシドの合成研究もまた盛んである。^{49,113)} (Chart 39)

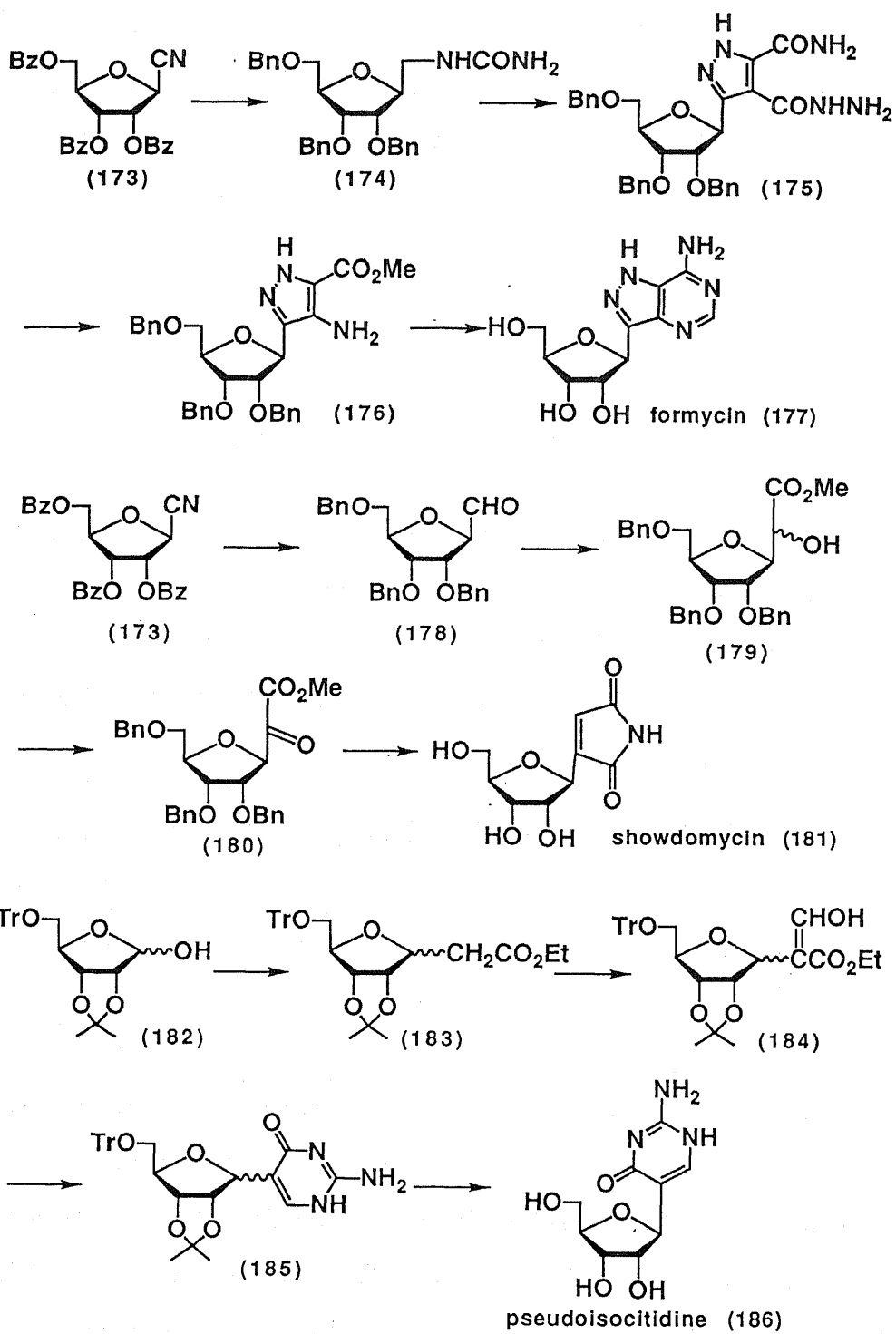


Chart 39¹¹⁰⁻¹¹²⁾

しかしながら、ribose 誘導体を糖供与体とするC-グリコシル化反応¹⁰¹⁾は研究されているが、(p37, Chart31) 2-deoxyribose 誘導体のC-グリコシル化反応はほとんど研究されていないのが実状である。

著者は、2-deoxyribose 誘導体を糖供与体とするβ選択的グリコシル化反応開発を検討するモデル化合物として、3α-水酸基に種々の置換基が導入された 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxyribofuranose (193) を選び、この化合物に対する種々の炭素求核剤によるC-グリコシル化反応の選択性を検討することとした。

3-O-Substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxyribofuranose (193) は文献既知^{113a)}の methyl D-2-deoxyribofuranoside (187) より合成することにしたが、この合成では diol 体 (187) の3位及び5位の2種の水酸基を区別して置換基を導入することが重要となる。

t-Butyldimethylsilyl (TBS) 基は汎用される水酸基の保護基であるが、1級および2級水酸基が存在するとき、1級水酸基のみを選択的に保護できる^{113b)}ことから、このTBS基の性質を利用して、水酸基を選択的に保護した2種の monosilyl 体 (188, 190) を合成し出発原料とした。(Chart 40) また、以下の 3-O-substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxyribofuranose (193) の合成は α,β-両異性体の混合物のままで行なった。

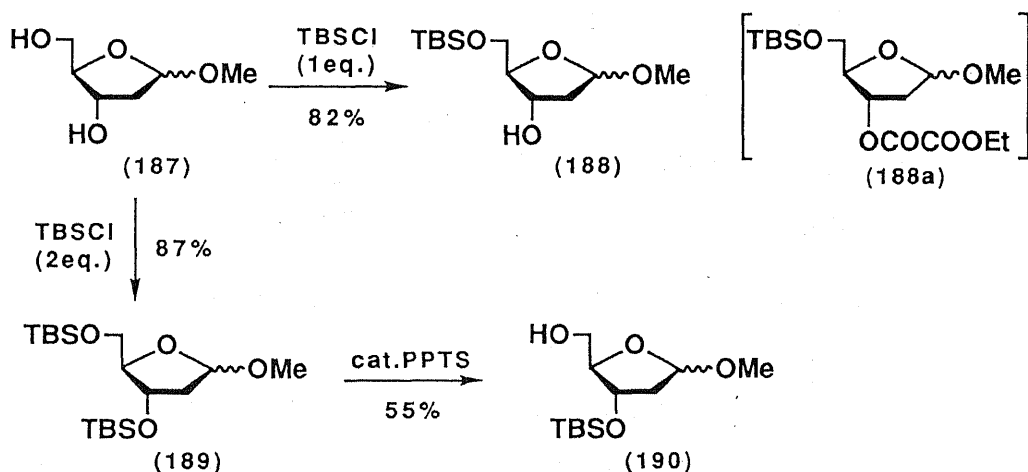


Chart 40

まず、diol 体 (187) を1当量の *t*-butyldimethylsilyl chloride (TBSCl) で処理して、一級水

酸基のみ silyl 化された 5-O-silyl 体 (188) を得た。ここに得られた 5-O-silyl 体 (188) の水酸基の位置は、ethyl oxalate 体 (188a) に誘導することにより、NMR において ^1H 分のシグナルのみが大きく低磁場シフト [δ 5.23 ($\text{C}^3\text{-H}$)] したことから確認した。また、3-O-silyl 体 (190) を得る目的で、diol 体 (187) を 2 当量の TBSCl で処理し bis-silyl 体 (189) とし、この化合物の 2 つの TBS 基間の選択的脱保護を検討した。Bis-silyl 体 (189) をメタノール中、弱酸である 0.1 当量の pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) と室温で反応させたところ、5-O-silyl 体 (188) とは異なる、目的の 5 位 silyl 基のみ脱保護された 3-O-silyl 体 (190) が 55% の収率で得られた。(33% 原料回収)

以上のようにして合成した 2 種の monosilyl 体 (188, 190) を用いて、以下に示す 2 つのルートにより 3-O-substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxyribofuranose (193) を合成した。

第 1 のルートとして、Chart 41-1 に示すように 3-O-silyl 体 (190) の 5 位水酸基を benzyl 化した後、脱 silyl 化して methyl 5-O-benzyl-2-deoxyribofuranoside (192) とし、3 位水酸基に置換基を導入し、目的とする 3-O-substituted 体 (193) へと導いた。

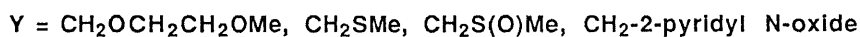
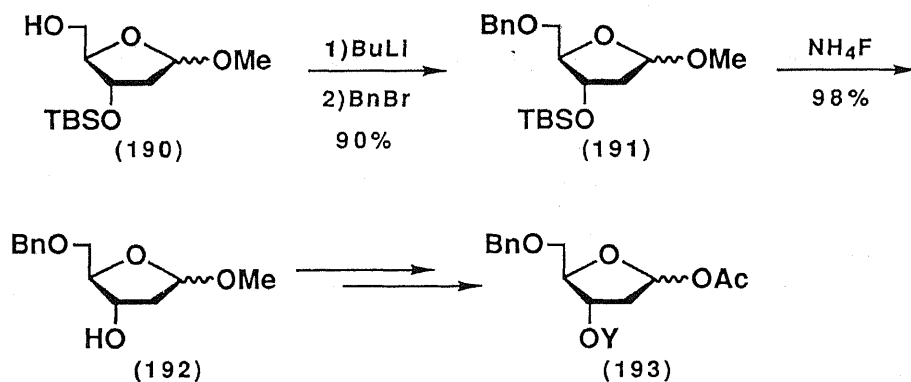
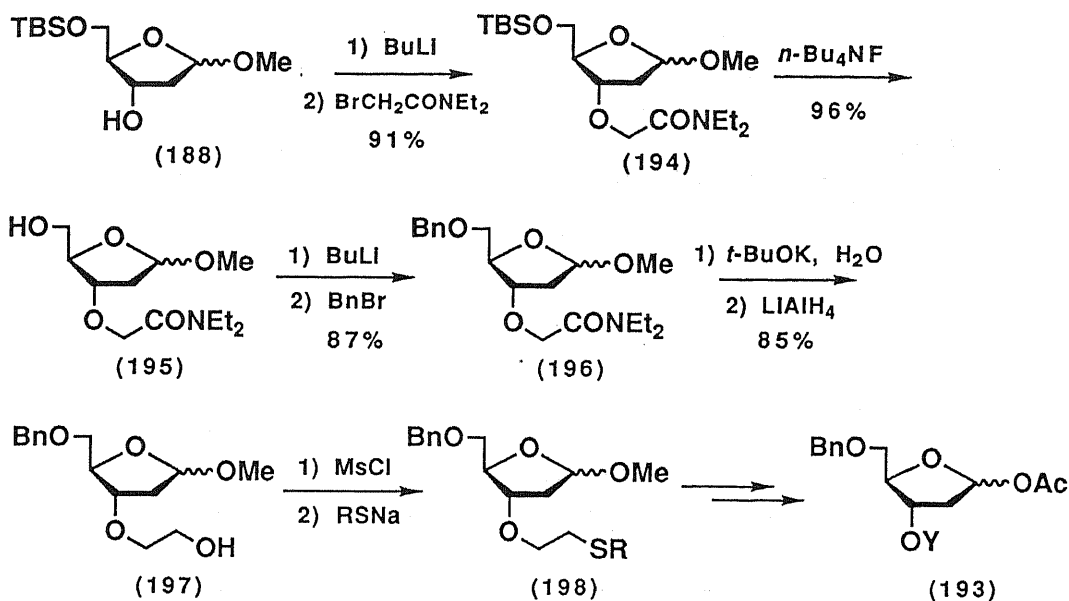


Chart 41-1

一方、もう一つのルートとして、Chart 41-2 に示すように 5-O-silyl 体 (188) の 3 位水酸基に C_2 ユニットからなる置換基を導入し、5 位 silyl 基を benzyl 基に変え、3 位の C_2 ユニットは alkylthioethyl 基に変換して 3-O-substituted acetyl 体 (193) を得た。



Y = CH₂CH₂SMe, CH₂CH₂S^tBu, CH₂CH₂S(O)Me, CH₂CH₂SO₂Me,

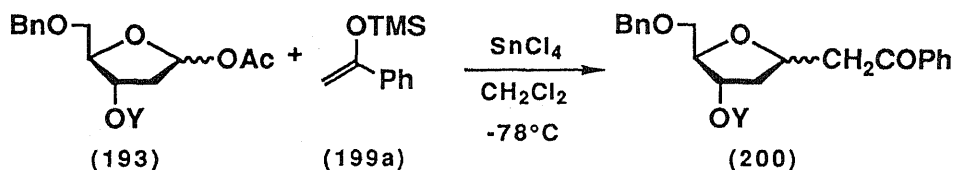
Chart 41-2

なお、これらの合成の途上、silyl ether型保護基を有する化合物(190)の水酸基のアルキル化反応に際し、化合物(190)を通常良く用いられるジメチルホルムアミド(DMF)中水素化ナトリウムという条件で処理をただけで、薄層クロマトグラフィー(TLC)上複雑な混合物が生成するのが観察された。これはこの塩基性条件では分子内並びに分子間水酸基にsilyl基の転移が起こるためであると推定し、反応条件を検討したところ、塩基触媒を*n*-BuLiまたは*t*-BuOLiに代え、溶媒としてHMPA/THFを用いた場合に、高収率で目的のアルキル体を得ることができた。この反応条件を用いて、化合物(188, 195)のアルキル化反応も行った。

第3節 3-O-Substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxyribofuranose (193) のC-グリコシル化反応

第2節で合成した3-O-substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxyribofuranose (193)を用い、C-グリコシル化反応における α -、 β -選択性に対する3位置換基の影響を検討した。

Table VII. C-Glycosylation reaction of 3-O-substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-ribofuranoses (193)



run	193	Y	yield(%)	200 $\alpha : \beta$
1	a	CH ₂ Ph	92	82 : 18
2	b	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OMe	83	75 : 25
3	b	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OMe ^{a)}	80	75 : 25
4	c	CH ₂ SMe ^{a)}	56	82 : 18
5	d	CH ₂ S(O)Me	53	52 : 48 ^{b)}
6	e	CH ₂ -2-pyridyl N-oxide	87	49 : 51
7	f	CH ₂ CH ₂ SMe	46	42 : 58
8	g	CH ₂ CH ₂ SBu ^t	44	68 : 32
9	h	CH ₂ CH ₂ S(O)Me	92	32 : 68 ^{b)}
10	i	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	54	50 : 50

a : TrClO₄ was used as an acid catalyst.

b : The ratio was determined after oxidation to the corresponding sulfone derivative.

まず初めに、C-グリコシル化反応において、3位置換基の隣接基関与が無い場合の立体選択性を明らかにするために、3位置換基として benzyl 基を持つ 3-O-benzyl 誘導体 (193a) に、塩化メチレン中四塩化スズ (SnCl₄)¹¹⁴⁾ 存在下 -78°C で 1-trimethylsilyloxy-1-phenylethylene (199a) を反応させた。(run 1) その結果、 α -C-グリコシド体 (200a- α) が選択的に生成 (α : β =82:18) することを確認した。なお、得られた C-グリコシド化合物の立体配置及び生成比の決定法は第 5 節に記述する。

次いで、3位置換基として methoxyethoxymethyl (MEM) 基 (193b) を選び、酸触媒として四塩化スズ¹¹⁴⁾ 及び triphenylmethylium perchlorate (TrClO₄)¹¹⁵⁾ を用いて反応を行なった。(run 2,3) これらの反応ではいずれも若干 β 体が増加するものの有効な隣接基関与はみられなかった。また、得られたグリコシド体 (200b) の比率は両触媒間で選択性の差は

認められなかった。

MEM基に存在する酸素原子より配位能が高いと考えられるイオウ原子を含む methylthiomethyl (MTM) 基 (193c) を用いた場合には、かえって隣接基関与効果は低下した。(run 4) これは、MEM基を用いた場合には、6員環を含む中間体がさらにもう一つの酸素原子の隣接基関与を受け安定化した中間体 (202a)、及び立体的に柔軟な9員環構造を含む中間体 (202b) が考えられるのに対し、MTM基を用いた場合に形成可能な6員環構造を含む中間体 (201) が、立体的に込み合い不利なためではないかと考えた。(Chart 42-1)

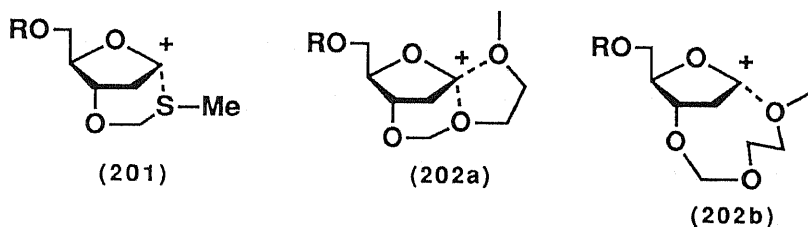


Chart 42-1

隣接基関与により、立体的に6員環より自由度の高い7員環中間体の形成が考えられる methylsulfinylmethyl 基を検討したところ、 β -グリコシドの生成率が向上し、約1:1の生成比でグリコシド体が得られた。(run 5) Methylsulfinylmethyl 基を3位置換基として用いた場合には、sulfoxide 部分の不斉中心に起因するジアステレオマー混合物が得られる。それゆえ、グリコシド化合物の生成比は、グリコシル化反応終了後、モリブデン酸アンモニウム存在下過酸化水素水¹¹⁰⁾で酸化し、対応する不斉中心を持たない sulfone 体に導いた後測定した。また、以下、全ての sulfoxide を有するグリコシド化合物の生成比は、methylsulfinylmethyl 基の場合と同様対応する sulfone 体に導いた後決定した。

Methylsulfinylmethyl 基と同じく7員環中間体の生成が考えられる 2-methylthioethyl 基を持つ (193f) は、対応するC-グリコシド (200f) を46%の収率で与え、その選択性に関しては初めて僅かながら β 体を優先して与えた(α : β =42:58)。(run 7) また、高高い置

換基を有する 2-*t*-butylthioethyl 基を持つ化合物 (193g) を検討したが、 β 選択性は低下してしまっただ。これはイオウ原子のカチオンに対する親和性が、隣接する *t*-butyl 基の立体障害により弱くなったためだと考えられる。(Chart 42-2)

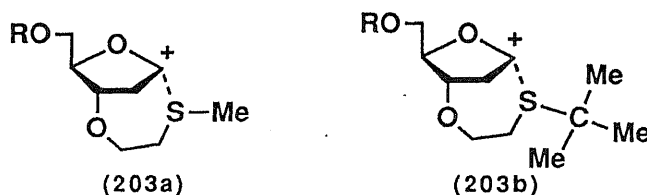


Chart 42-2

MTM 基を対応する sulfoxide に変換することにより、 β 選択性が向上したことから (run 4, 5), 2-methylthioethyl 基に対応する sulfoxide 体について検討してみた。2-Methylsulfinylethyl 基を持つ化合物 (193h) を silyl enol ether (199a) と反応させたところ、ほぼ定量的に対応する C-グリコシド (200h) を、しかも β -グリコシドを優先して与えた ($\alpha:\beta=32:68$). (run 9)

Sulfoxide 体(193h) が良い結果を与えた事から、対応する sulfone 体(193i) (run 10) 及び N-oxide (193e) (run 6) を検討したが、いずれも α -及び β -グリコシド体を約 1:1 の生成比で与え、選択性を改善するには至らなかった。

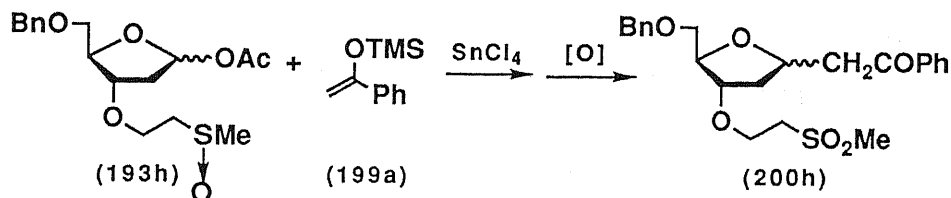
以上検討した 3 位置換基のうち、最も高い β 選択性を示した 2-methylsulfinylethyl 基を有する化合物 (193h) の silyl enol ether (199a) との反応における温度及び溶媒の影響について詳細に検討した。(Table VIII)

まず温度であるが、塩化メチレンを溶媒に用い、 -78°C から 0°C にしたところ、グリコシド体の収率、選択性共に低下することを認めた。

次いで、溶媒を塩化メチレンからトルエンに変え反応を行なった。 β 選択性に関しては塩化メチレンとほぼ同様の結果を与えたものの、グリコシド体 (200h) は低収率でしか得ることができなかった。一方、アセトニトリルを用いた場合には収率的には満足できたが、 α -グリコシド体が選択的に生成することが判明した。これらの事実は、

塩化メチレンやトルエンなどの様に donor 性¹⁷⁾の低いものを溶媒として用いた方が、アセトニトリルの様に donor 性の高い溶媒を用いた場合よりβ選択性が高いことを示している。この結果から、donor 性の高い溶媒を用いると、反応中に生ずる anomer 炭素上のカチオンが溶媒和によって安定化されてしまい、隣接基が効果的に関与しないものと考えている。

Table VIII. The effect of reaction conditions on the C-glycosylation reaction



solvent	temp.(°C)	yield(%)	α : β
CH ₂ Cl ₂	-78	92	32 : 68
CH ₂ Cl ₂	0	81	48 : 52
toluene	-78	38	37 : 63
CH ₃ CN	-45	93	89 : 11

第4節 1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-methylsulfinylethylribofuranose (193h) と

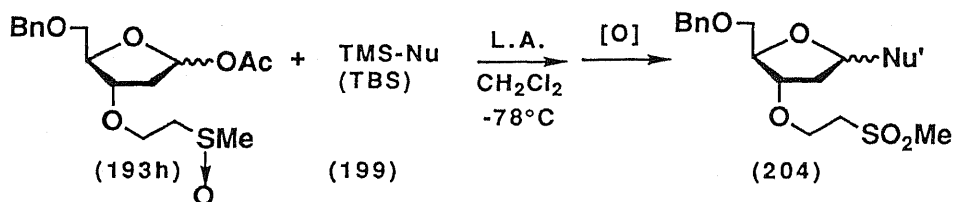
種々の炭素求核剤との反応

つぎに、求核剤の種類によるC-グリコシル反応の選択性の変化を検討するために、基質として3位水酸基に2-methylsulfinylethyl基を持つ furanose 誘導体 (193h) を用い、ルイス酸として四塩化スズ又は trimethylsilyl triflate (TMSOTf) を使用し、塩化メチレン中 -78°C で種々の炭素求核剤との反応を行った。(Table IX) なお、前述のように、生成比は sulfoxide 部分を酸化し対応する sulfone 体 (204) へ誘導した後に求めた。

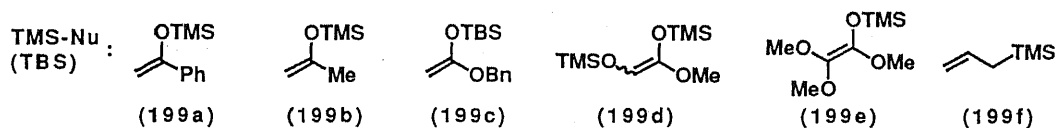
Acetophenone silyl enol ether (199a) (run 1) より求核性の高い acetone silyl enol ether (199b) を用いた場合、多少β選択性が向上するのに対し、(run 2) 求核性の低い allyl silane (199f) はα-グリコシドを選択的に与えた。(run 6) 一方、silyl enol ether 類より求

核性の高い ketene silyl acetal 類 (199c-199e) の場合は一般にβ選択性の向上が認められ、特に化合物 (199c) では、極めて高いβ選択性 (α:β=9:91)を実現する事ができた。(run 3) しかしながら、ジ置換 ketene silyl acetal (199e) ではβ選択性が低下した。(run 5) これは立体障害のために求核性が低下し、結果として選択性も低下したためと考えた。

Table IX. The effect of the nucleophiles on the C-glycosylation reaction



run	199	Lewis acid	Nu'(204)	Yield (%)	α : β
1	a	SnCl ₄	CH ₂ COPh	92	32 : 68
2	b	SnCl ₄	CH ₂ COMe	82	22 : 78
3	c	TMSOTf	CH ₂ COOCH ₂ Ph	86	9 : 91
4	d	TMSOTf	CH(OH)COOMe	91	11 : 89
5	e	TMSOTf	C(OMe) ₂ COOMe	73	33 : 67
6	f	SnCl ₄	CH ₂ CH=CH ₂	50	87 : 13



これらの事実より、C-グリコシル化反応の反応機構を推定した。(Chart 43) 反応の中間体として、anomer 炭素上のカチオンが3位 methylsulfinylethyl 基の酸素により隣接基関与を受けて安定化し、環状イオン (205) が生成する。これは一部開環イオン (206) と平衡関係にある。環状イオン (205) は、開環イオン (206) に比べ安定であり反応性に乏しいが、求核性の強い求核剤とは容易に反応しβ-グリコシドを与える。一方、弱い求核試剤は環状イオン (205) とは充分反応することができず、僅かに生成しているより反応性の高い開環イオン (206) との反応が増加し、α-グリコシドの生成が増加したものと考えられる。

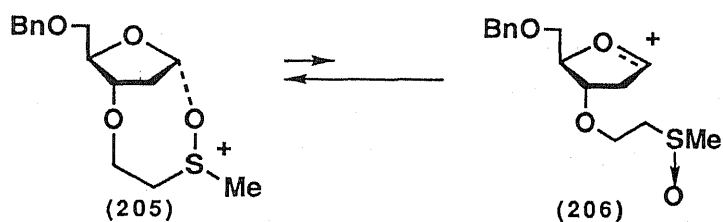


Chart 43

第5節 C-グリコシド化合物の構造決定

前節までに述べたグリコシル化反応によって得られるC-グリコシド化合物は、分離困難な α -及び β -異性体の混合物として単離される。この混合物の立体配置及び生成比は以下のようにして決定した。

Methylsulfinyethyl 体 (193h) と ketene silyl acetal (199c) を用いてグリコシル化反応を行ない、続いて sulfoxide 部分を酸化して得られた生成物 (204c) は、生成比が 91:9 の2種の異性体の混合物であった。この混合物を、還元的に脱 benzyl 化した後、ピリジン中無水酢酸を用いて処理すると lactone 体 (207) が45%の収率で得られた。この化合物の構造は、IR 及び NMR に於いて5位水酸基及びカルボン酸の水酸基由来の吸収が観察されないこと、及び IR に於いて 1740 cm^{-1} にラクトンカルボニルに帰属可能な吸収が観察されることより明らかである。このように、C-グリコシド体 (204c) から lactone 体 (207) が主生成物として得られたことより、グリコシル化反応において優先して得られたグリコシドは β -anomer (204c- β) であることを確認した。(Chart 44)

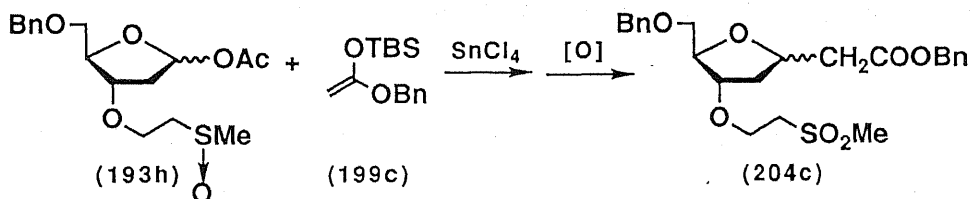


Chart 44-1

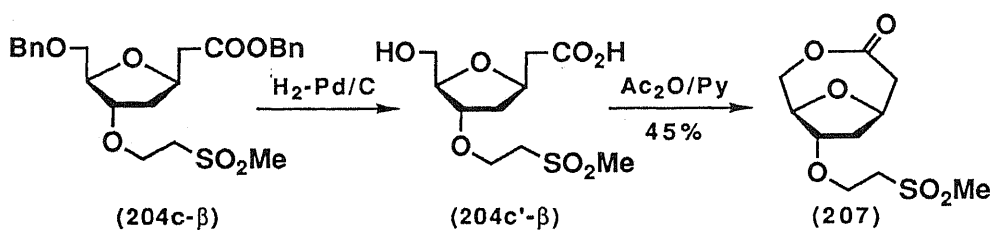


Chart 44-2

上記C-グリコシド体 (204c) のNMR において、主成績体 (β -anomer) の2位メチレンプロトンは1.72ppm に結合定数 6.4, 10.1, 13.4Hz を有する doublet of doublet of doublet 及び 2.13ppm に結合定数 5.2, 13.4Hz を有する doublet of doublet として観察された。また、副成績体 (α -anomer) の2位メチレンプロトンのうち、一方は分離不十分であるが1.78ppm に、もう一方は 2.35ppm に結合定数 6.8, 13.4Hz を有する triplet of doublet として観察された。(Fig. 1)

本章で得たC-グリコシド化合物の2位プロトンは、全て上述のC-グリコシド体 (204c) とほぼ同様のカップリングパターンを示したことから、(例えば Fig. 2) 1.62-1.78ppm に結合定数 6.1-6.7, 9.6-11.0, 13.2-13.5Hz を有する doublet of doublet of doublet 及び 2.02-2.40ppm に結合定数 0-1.9, 4.8-5.9, 13.2-13.7Hz を有する doublet of doublet of doublet として観察されるプロトンは β -anomer のC²プロトンであり、1.69-1.92ppm に結合定数 3.7-4.7, 5.2-7.1, 12.9-13.5Hz を有する doublet of doublet of doublet 及び 2.35-2.58ppm に結合定数 6.2-7.7, 12.9-13.7Hz を有する triplet of doublet として観察されるプロトンは α -anomer のC²プロトンであると決定した。(Table X) 生成比はこれらプロトンの積分比、あるいは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の面積比によって決定した。

Ketene silyl acetal (199d) から得られるC-グリコシド (204d) には新たに不斉中心が生成する。この不斉中心に関しては、Chart 45 に示すように不斉中心を除去し、anomer 炭素のみに由来するジアステレオマーの混合物 (204d') とし、その比を測定した。(Chart 45)

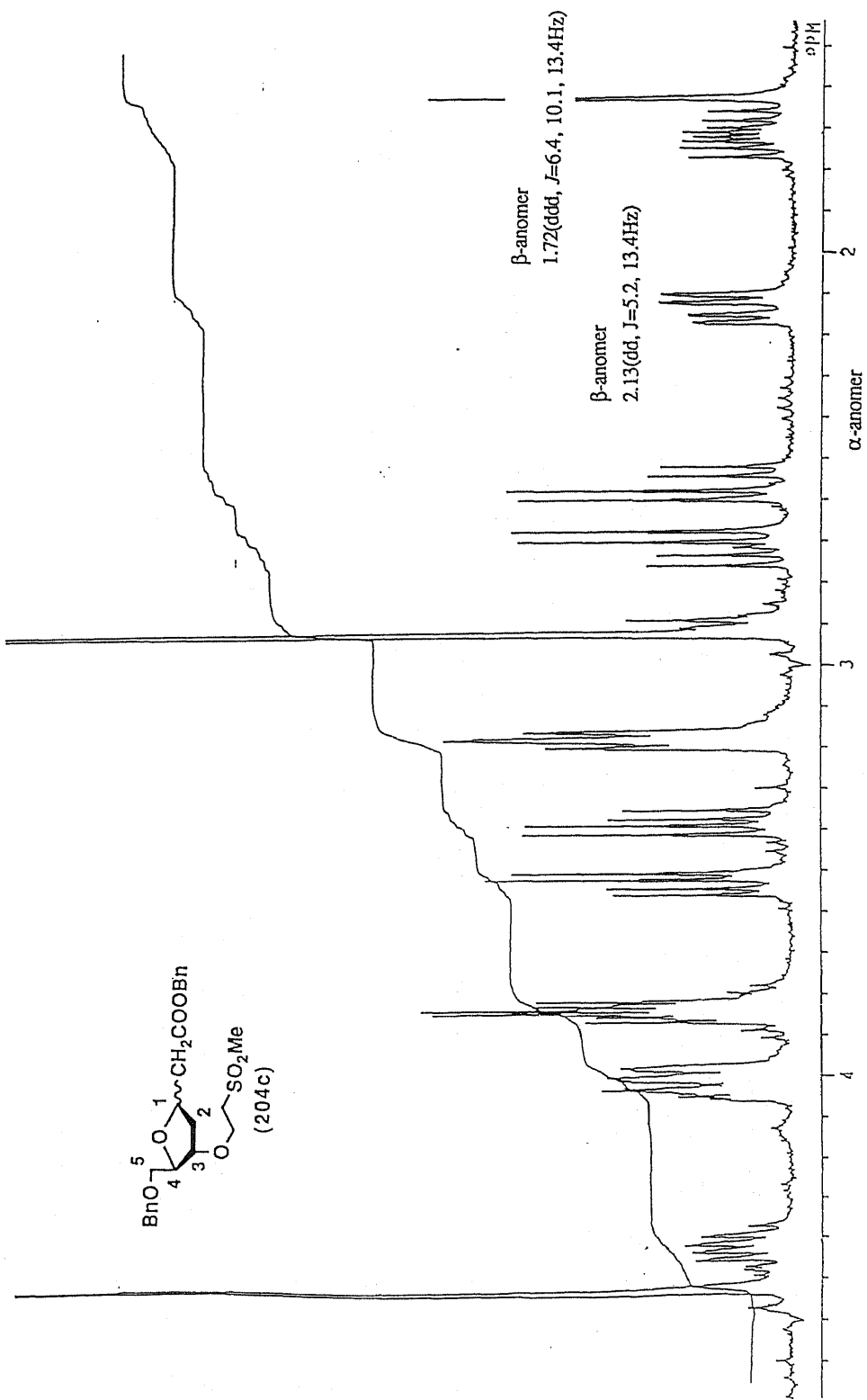


Fig. 1. Aliphatic protons (1.5-4.8 ppm) of the C-glycoside (204c)

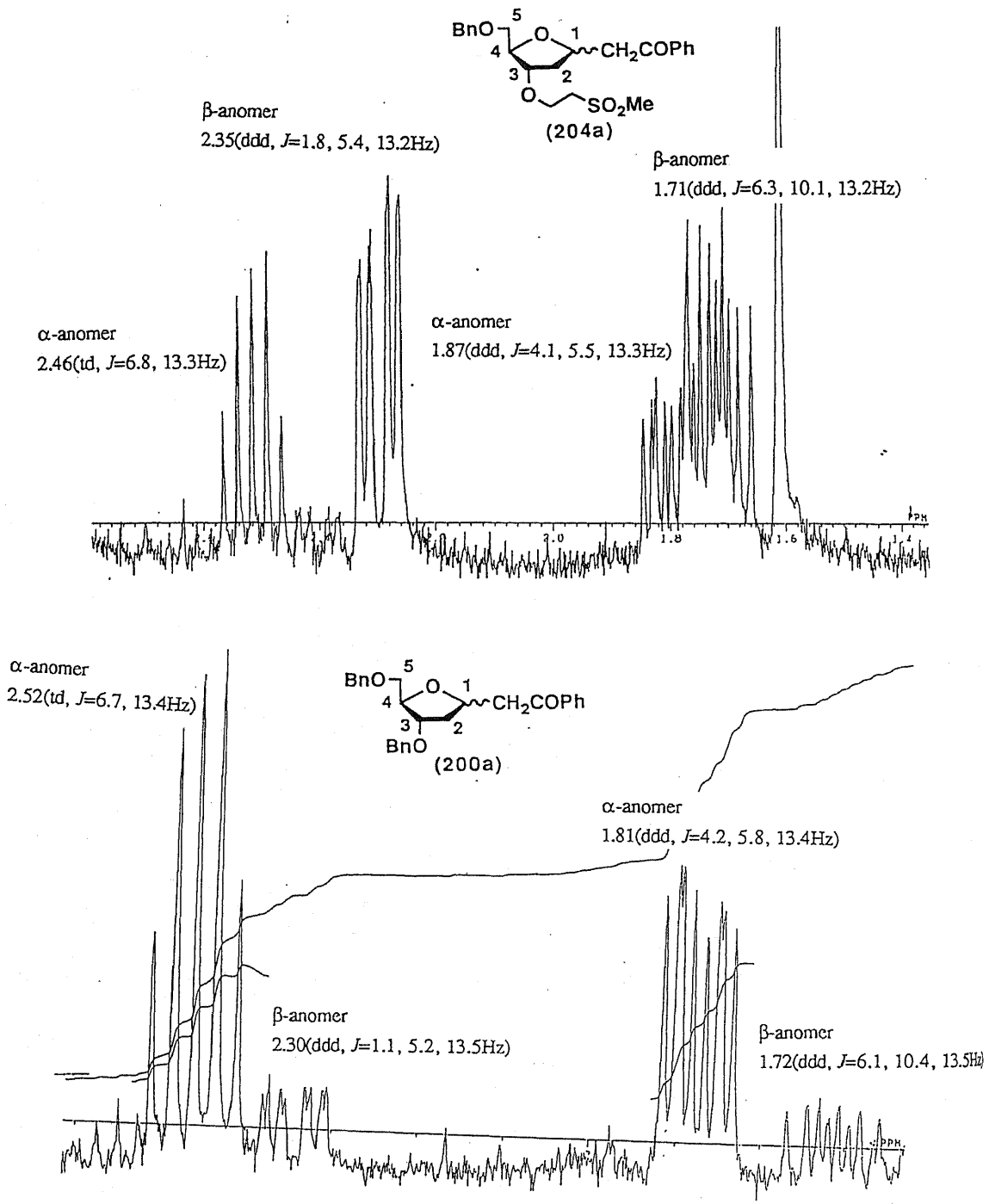


Fig. 2. C²-protons of the C-glycosides (200a and 204a)

Table X. ¹H-NMR data of C² protons of the C-glycosides (200, 204) (see Table VII and IX)

Compound	¹ H-NMR data of C ² protons	
200a-β	1.71(ddd, <i>J</i> =6.3, 10.1, 13.2Hz),	2.35(ddd, <i>J</i> =1.8, 5.4, 13.2Hz)
200b-β	1.76(ddd, <i>J</i> =6.1, 9.6, 13.5Hz),	2.28(ddd, <i>J</i> =1.9, 5.5, 13.5Hz)
200c-β	1.73(ddd, <i>J</i> =6.3, 9.9, 13.2Hz),	2.27(ddd, <i>J</i> =1.4, 5.5, 13.2Hz)
200d ^(e) -β	1.78(ddd, <i>J</i> =6.4, 10.1, 13.3Hz),	2.38(dd, <i>J</i> =5.9, 13.3Hz)
200e-β	1.77(ddd, <i>J</i> =6.6, 10.5, 13.4Hz),	2.40(dd, <i>J</i> =5.0, 13.4Hz)
200f-β	1.70(ddd, <i>J</i> =6.4, 10.1, 13.3Hz),	2.27(dd, <i>J</i> =4.8, 13.3Hz)
200g-β	1.69(ddd, <i>J</i> =6.4, 10.1, 13.3Hz),	2.28(dd, <i>J</i> =5.3, 13.3Hz)
204a-β	1.72(ddd, <i>J</i> =6.1, 10.4, 13.5Hz),	2.30(ddd, <i>J</i> =1.1, 5.2, 13.5Hz)
204b-β	1.62(ddd, <i>J</i> =6.1, 10.4, 13.3Hz),	b)
204c-β	1.72(ddd, <i>J</i> =6.4, 10.1, 13.4Hz),	2.13(dd, <i>J</i> =5.2, 13.4Hz)
204c ^(d) -β	1.71(ddd, <i>J</i> =6.2, 10.3, 13.4Hz),	2.19(dd, <i>J</i> =5.6, 13.4Hz)
204d ^(e) -β	1.72(ddd, <i>J</i> =6.7, 11.0, 13.4Hz),	2.16(ddd, <i>J</i> =1.2, 5.1, 13.4Hz)
204e-β	b)	2.02(ddd, <i>J</i> =1.4, 4.9, 13.7Hz)
204f-β	b)	2.02(ddd, <i>J</i> =1.2, 5.0, 13.3Hz)

200a-α	1.87(ddd, <i>J</i> =4.1, 5.5, 13.3Hz),	2.46(td, <i>J</i> =6.8, 13.3Hz)
200b-α	1.82(ddd, <i>J</i> =4.4, 5.8, 13.5Hz),	2.52(td, <i>J</i> =6.3, 13.5Hz)
200c-α	1.80(ddd, <i>J</i> =4.4, 5.5, 13.2Hz),	2.51(td, <i>J</i> =6.6, 13.2Hz)
200d ^(e) -α	1.92(ddd, <i>J</i> =4.3, 5.3, 13.3Hz),	2.58(td, <i>J</i> =6.7, 13.3Hz)
200e-α	1.90(ddd, <i>J</i> =3.9, 5.2, 13.4Hz),	2.56(td, <i>J</i> =7.1, 13.4Hz)
200f-α	1.83(ddd, <i>J</i> =3.7, 5.3, 13.3Hz),	2.45(td, <i>J</i> =6.6, 13.3Hz)
200g-α	1.84(ddd, <i>J</i> =4.0, 5.3, 13.3Hz),	2.43(td, <i>J</i> =6.7, 13.3Hz)
204a-α	1.81(ddd, <i>J</i> =4.2, 5.8, 13.4Hz),	2.52(td, <i>J</i> =6.7, 13.4Hz)
204b-α	1.69(ddd, <i>J</i> =4.2, 6.3, 13.3Hz),	2.41(td, <i>J</i> =6.6, 13.3Hz)
204c-α	1.78(a) ,	2.35(td, <i>J</i> =6.8, 13.4Hz)
204c ^(d) -α	1.83(ddd, <i>J</i> =3.7, 5.5, 13.4Hz),	2.39(td, <i>J</i> =6.8, 13.4Hz)
204d ^(e) -α	1.82(a) ,	2.40(td, <i>J</i> =6.4, 13.3Hz)
204e-α	b)	2.35(td, <i>J</i> =7.7, 13.7Hz)
204f-α	1.80(ddd, <i>J</i> =4.7, 7.1, 13.3Hz),	2.43(td, <i>J</i> =6.2, 13.3Hz)

a) Poorly resolved.

b) Overlapped with other signal(s).

c) Data of the corresponding sulfone derivatives.

d) See Chart 44.

e) See Chart 45.

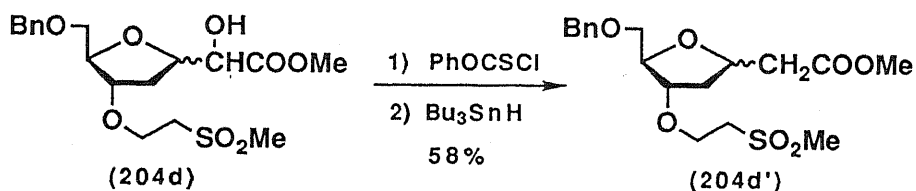


Chart 45

第6節 脱保護の検討

以上のように、2-deoxyribose の3位に methylsulfinylethyl 基を導入する事により、C-グリコシル化反応において高いβ選択性を実現する事ができた。しかし、methylsulfinylethyl 基は一般的な水酸基の保護基ではないため、これが容易に脱保護できるか否かが問題となる。

ところで、methylthioethyl 基はカルボン酸の保護基として研究されており、脱保護は、相当する methiodide 体或いは sulfone 体に導いた後、水酸化ナトリウム処理で可能であると報告されている。¹¹⁸⁾ (Chart 46)

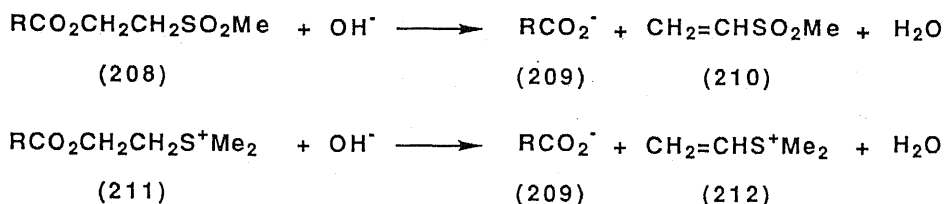


Chart 46¹¹⁸⁾

カルボニル基を有するC-ヌクレオシド誘導体は、アルカリ処理に不安定であるため、allyl 誘導体 (204f) をモデル化合物として選び、methylsulfonylethyl 基の脱保護方法について検討した。その結果、炭酸カリウムや水酸化ナトリウムのような弱アルカリでは反応は進行しなかったが、potassium *t*-butoxide を作用させる事により、容易に脱保護反応が進行し、対応する alcohol 体 (213) が90%の収率で得られる事がわかった。また、methylsulfonylethyl 基を対応する methylthioethyl 基に変換する目的で、化合物 (204f) を lithium aluminum hydride (LAH) で処理したところ、やはり高収率で脱保護反応が進行

することが判明した。この様に，methylsulfinylethyl 基は，後に除去する事が可能な保護基として考える事ができる。(Chart 47)

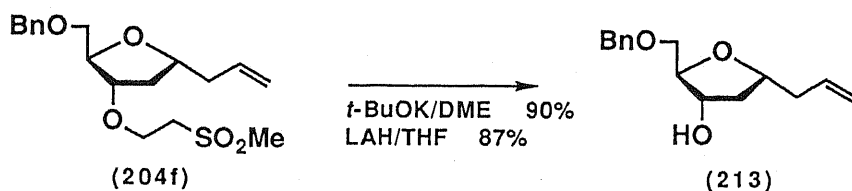


Chart 47

また，求核剤 (199c, d) との反応で得られたC-グリコシド (204c, d) の1位置換基は，Chart 39 (42頁参照) に示したC-ヌクレオシドの合成中間体 (179, 183) の1位置換基に相当するものであり，したがって，本反応は，2'-deoxy-C-nucleoside 誘導体の有用な合成法になるものと考えられる。

さらに，この糖誘導体の3位置換基の隣接基関与を利用するβ選択的グリコシル化反応は，後に，奈良坂等によりS-グリコシル化反応⁸⁾(Chart 48)及びN-グリコシル化反応¹¹⁾(Chart 49)にも応用され，立体選択的グリコシル化反応として，応用範囲の広い優れた方法であることが確認された。

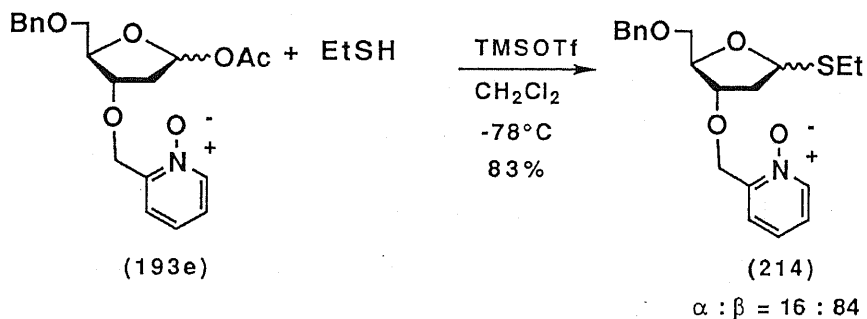


Chart 48⁸⁾

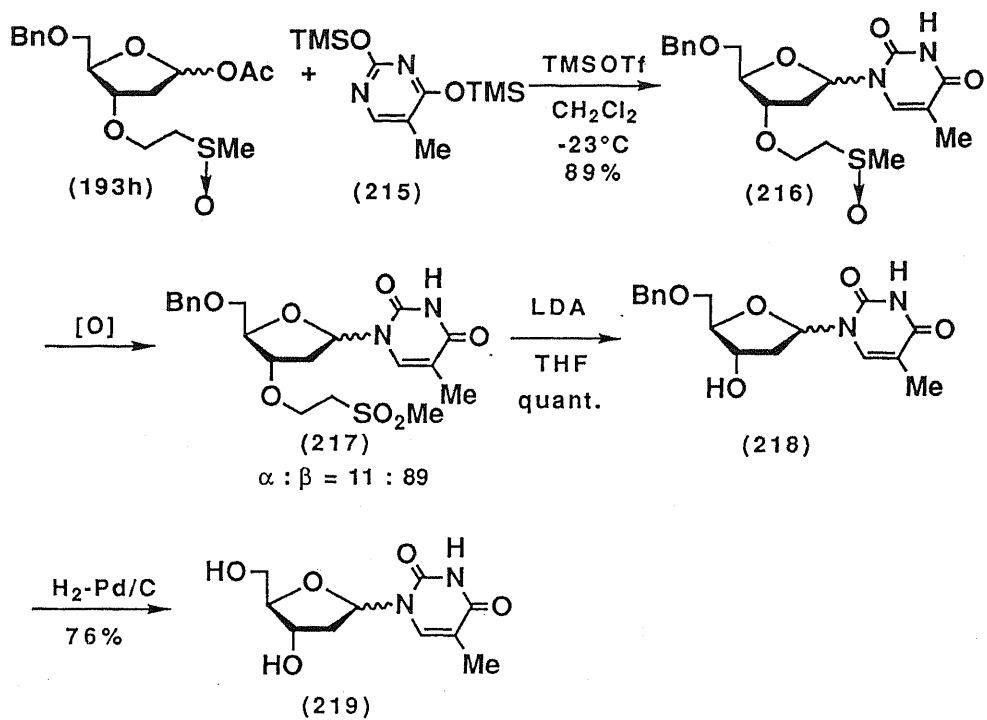


Chart 49¹¹⁹⁾

第6章 抗ウイルス性抗生物質 oxetanocin A (11) 及び関連化合物の研究概要

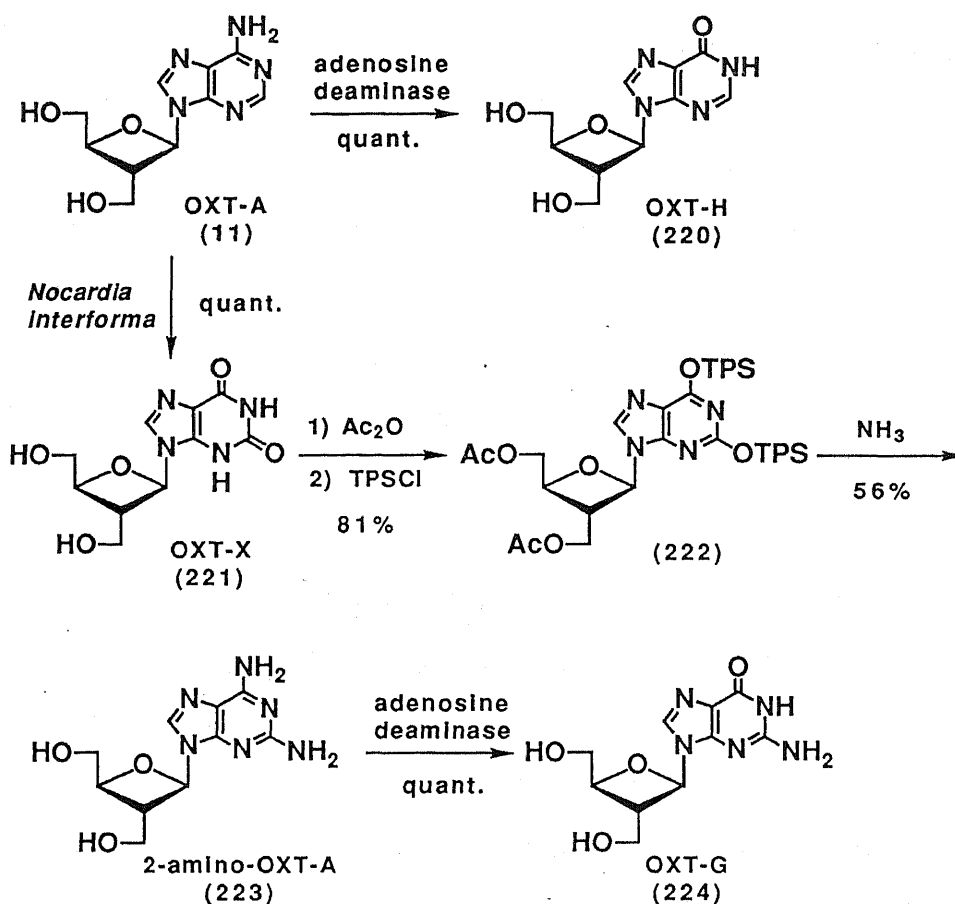
第3章第2節で述べたように、天然に存在することが知られている核酸誘導体は5員環あるいは6員環の糖部分を持つ化合物のみであった。また、第2章第2節並びに第3章第3節で述べたように、抗ウイルス薬を目指した合成核酸誘導体においても、糖部分として4員環を持つ化合物を合成しようとする試みは全くなされていなかった。

本章では、最近、初めて単離された oxetanoside 構造を有する核酸系抗ウイルス性抗生物質 oxetanocin A (11) 及びその関連化合物の研究概要について、合成研究を中心として述べる。

第1節 Oxetanocin A (11) 及びその核酸塩基誘導体

1986年嶋田ら⁹⁾は、*Bacillus megaterium* 培養液より、新規な核酸系抗生物質 oxetanocin A (OXT-A) (11) を発見した。この新規な oxetanosyl N-glycoside 結合を有する化合物は、その構造の新規性及び多彩な抗ウイルス活性¹⁰⁻¹²⁾から多くの科学者の注目を集めた。その結果現在までに、oxetanocin A (11) をはじめ、種々の誘導体が合成され、それらの生物活性が評価されている。

1987年嶋田ら¹²⁰⁾は、天然から得られる oxetanocin A (11) を出発原料とし、微生物並びに酵素による構造修飾及び化学的反応を組み合わせ、いくつかの purine 型 oxetanocin 誘導体を合成し、その抗ウイルス作用について報告した。すなわち、OXT-A (11) を adenosine deaminase で脱アミノ化することにより OXT-H (220) を、また、OXT-A (11) を *Nocardia interforma* で処理することにより OXT-X (221) を定量的に得ている。さらに、OXT-X (221) のカルボニル基を活性化した後、アミノ化して 2-amino-OXT-A (223) を得、次いで、adenosine deaminase で選択的脱アミノ化をすることにより、OXT-G (224) へ導いている。(Chart 50) このうち、2-amino-OXT-A (223) 及び OXT-G (224) は、強い抗HCMV及び抗HBV作用を示し、その臨床応用が期待されている。(Table XI)



TPS = 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl

Chart 50¹²⁰⁾

Table XI. Antiviral activities of oxetanocins *in vitro*¹⁰⁻¹²⁾

Compound	EC ₅₀ (μg/ml)				
	HSV-1	HSV-2	HCMV	HBV	HIV
OXT-A	4.8	10	13	9.1	1.4
OXT-H	>50	>50	18	26.5	2.2
OXT-X	>50	>50	>50	ND	NC
2-amino-OXT-A	ND	4.2	2.1	0.32	4.7
OXT-G	ND	3.5	1.0	0.72	7.3

ND: Not determined; NC: Not calculable

1987年、著者ら¹³⁾は oxetanocin A (11) の最初の全合成に成功した。その後も多くのグループにより合成研究がなされ、現在までに4グループ^{13, 121, 122, 124)}により光学活性体の全合成が、また、1グループ¹²³⁾によりラセミ体の合成が報告されている。

著者らは、oxetanocin A (11) 及び oxetane 環を含む oxetanocin A (11) 合成中間体が、4員環の立体的なひずみの為にグリコシル化反応などの酸性反応条件において不安定ではないかと考え、あらかじめグリコシド結合を形成させた後に、塩基性条件で oxetane 環を構築するルートを選んだ。詳細は第7章に記述する。(Chart 51)

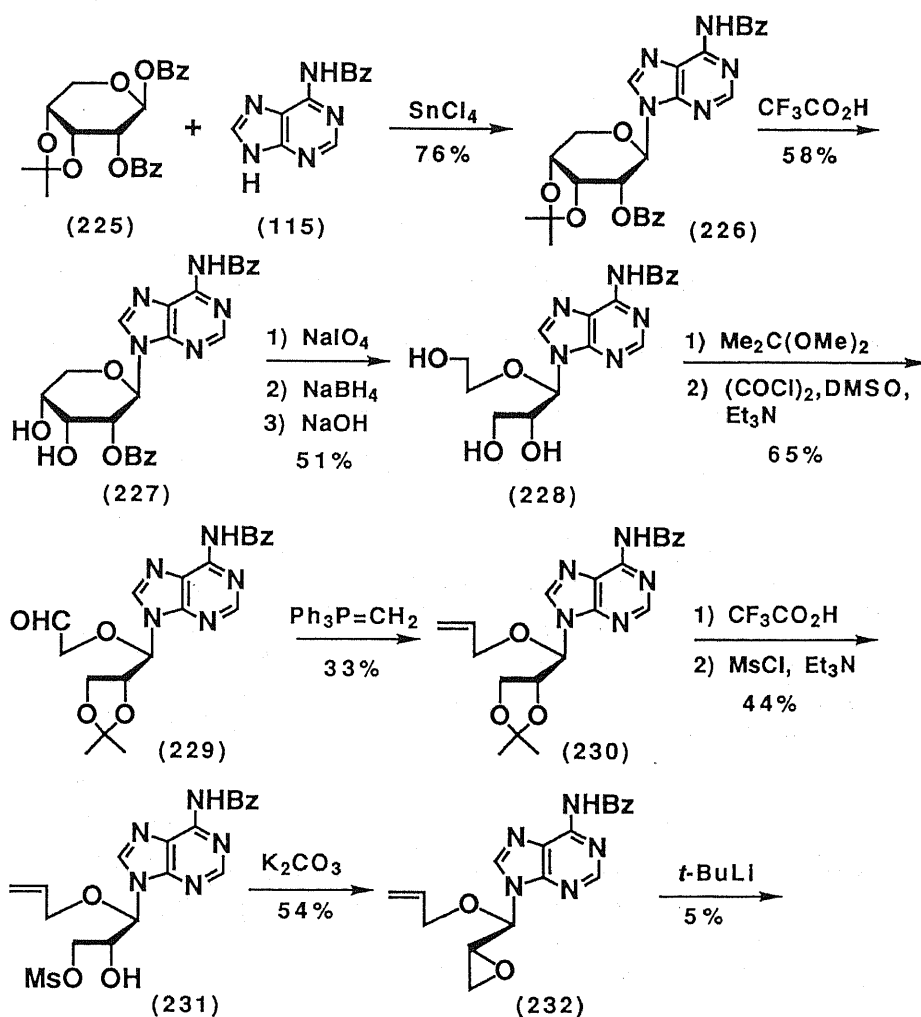
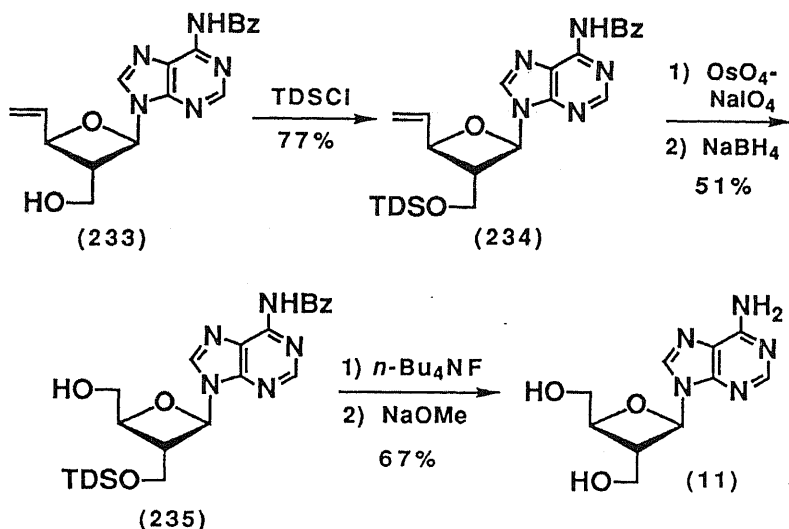


Chart 51-1¹³⁾



TDS = *t*-butyldiphenylsilyl

Chart 51-2¹³⁾

1988年にNorbeckら¹²¹⁾は、furan環をoxetane環へ環縮小する鍵反応としてWolff転位反応を用い、oxetanocin A (11)を合成した。Adenosine (42)を出発原料として、diazoketone体(240)を合成し、これを光照射することによりWolff転位成績体(241)を得、ついでoxetanocin A (11)へ導いた。(Chart 52) 後に、Norbeckら¹²⁵⁾はこの合成ルートを用いてpyrimidine型oxetanocin (243)も合成している。(Chart 53)

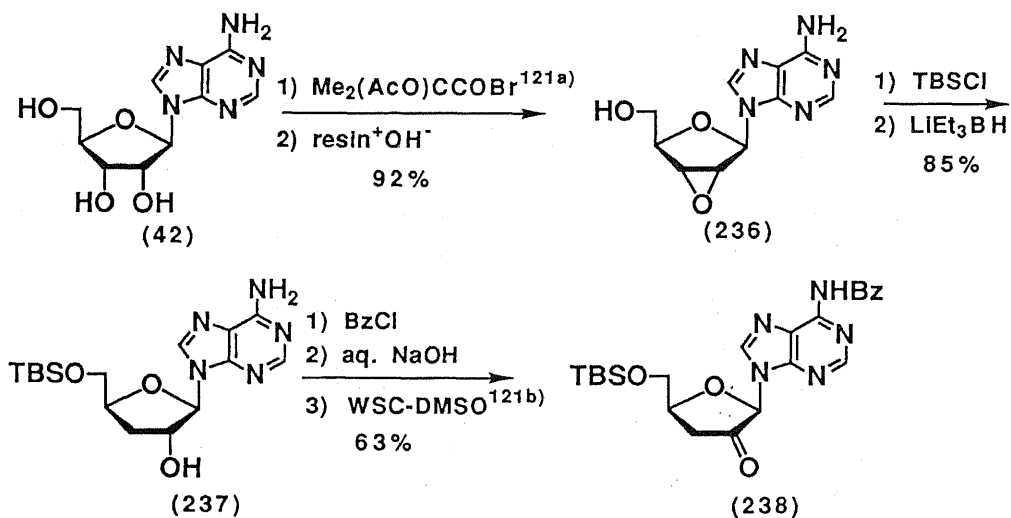
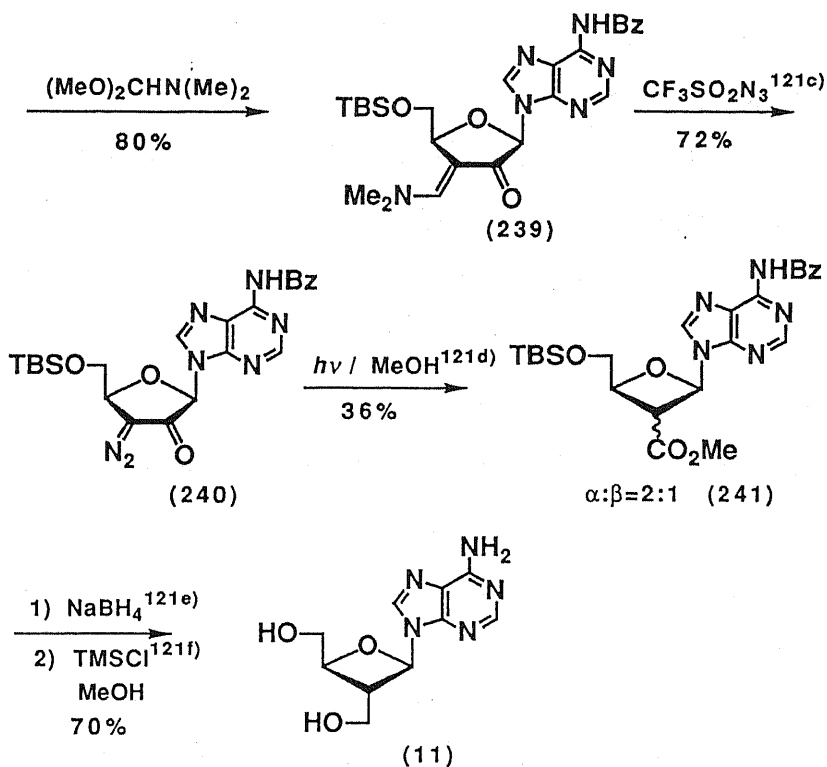


Chart 52-1¹²¹⁾



TBS = *t*-butyldimethylsilyl, WSC = $\text{EtN}=\text{C}=\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2 \cdot \text{HCl}$
 TMS = trimethylsilyl

Chart 52-2¹²¹⁾

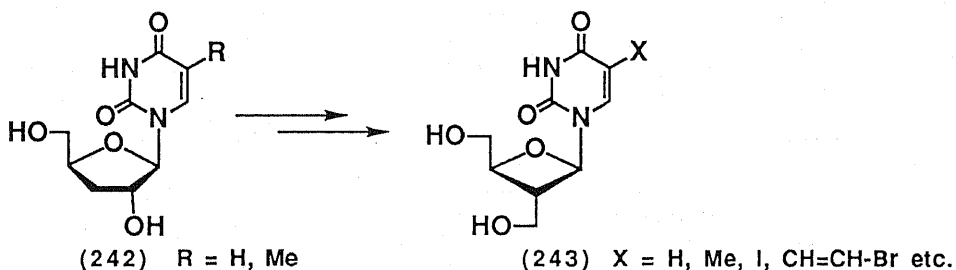
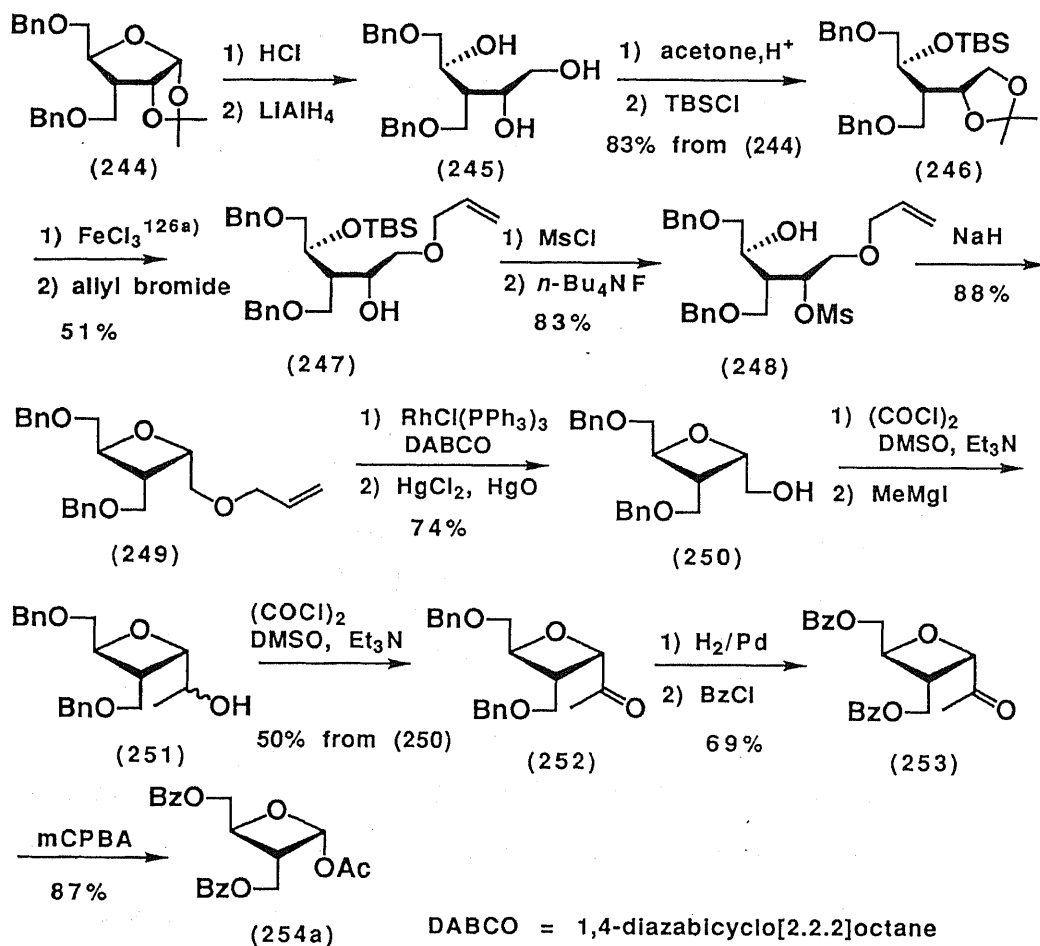


Chart 53¹²⁵⁾

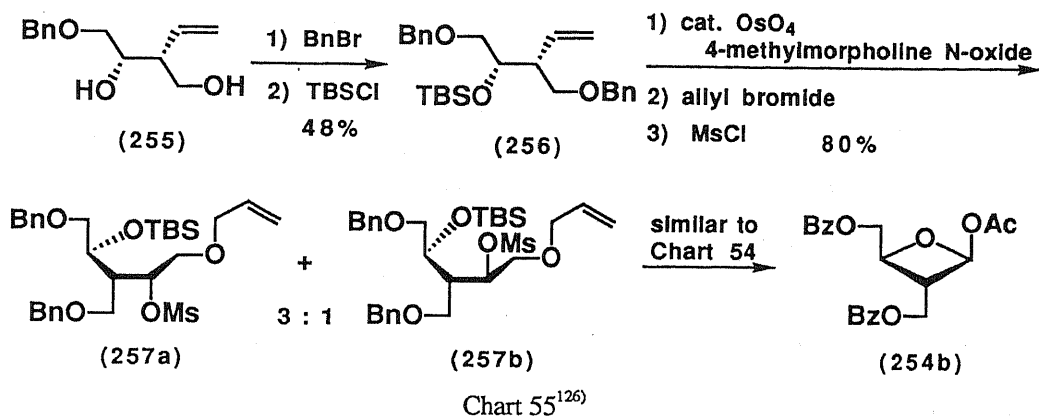
上記の2種の合成法は、合成の初期に核酸塩基を導入する工程を経るので、oxetanocinの多種類の核酸塩基誘導体を合成するには効率的な方法とはいえない。そこで、共通の中間体から種々の誘導体を合成することが可能な、oxetanose誘導体を糖供与体とするグリコシル化反応を確立することが検討されている。¹²²⁻¹²⁴⁾

西山ら¹²⁶⁾は D-glucose より誘導できる既知の furanose 誘導体¹²⁷⁾ (244) 並びに文献記載の光学活性diol 体¹²⁸⁾ (255) より, グリコシル化反応の基質となる 1-O-acetyloxetanose 誘導体 (254a,b) を合成した. ここで, furanose 並びに pyranose 誘導体の場合1位 acetoxy 基は, 一般に1位水酸基の acetyl 化で導入される. これに対し, oxetanose 誘導体では前駆体となる β -hydroxyaldehyde 体が環状ヘミアセタール構造を立体的に取れないと考えられるから, 1位 acetoxy 体を合成するためにこの手法を適用するのは困難であると考えられる. それゆえ, 2-acetyloxetane 誘導体 (253) を Baeyer-Villiger 酸化反応によって, 1-O-acetyloxetanose 誘導体 (254) へ変換している. (Chart 54, 55)

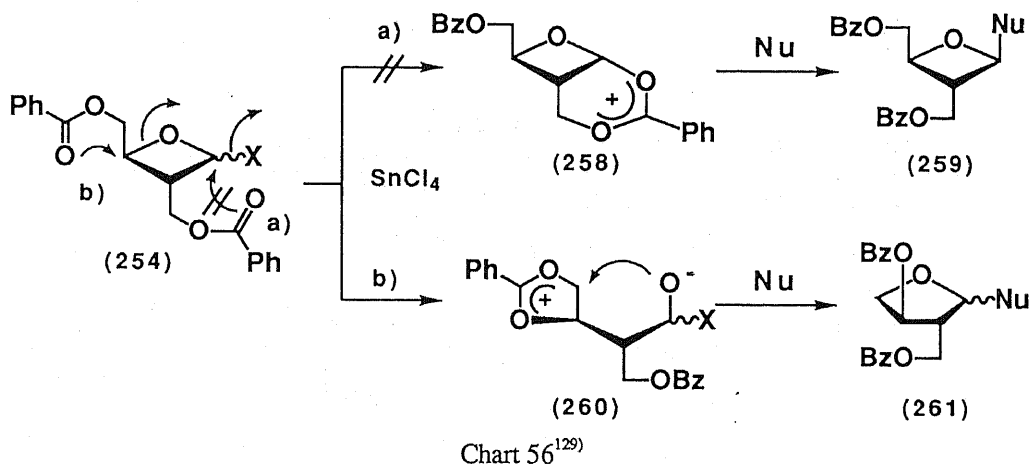


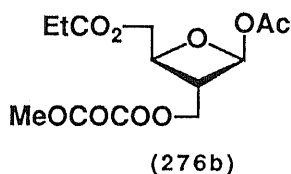
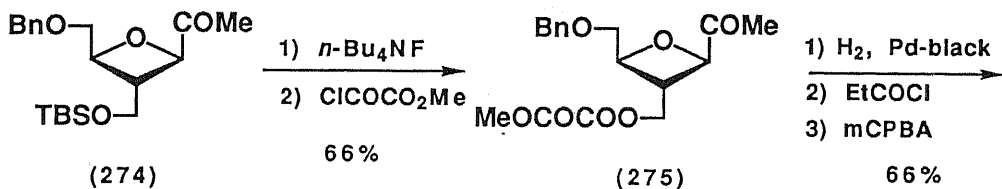
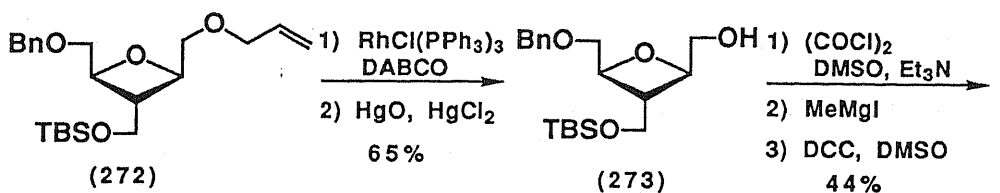
DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

Chart 54¹²⁶⁾



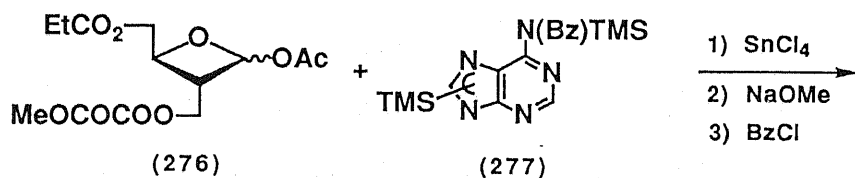
しかしながら、化合物 (254) と adenine 誘導体とのグリコシル化反応では、予期した oxetanoside 体 (259) は得られず、furanoside 型に環拡大した化合物 (261) が得られるのみであった。¹²⁶⁾ これは、4員環構造の oxetanose では2位置換基の隣接基関与よりも、3位置換基の隣接基関与が優先し、開環中間体 (260) を生成するためであると考えられた。¹²⁹⁾ (Chart 56) そこで、西山らは7員環を形成する中間体 [例えば (263)] が、6員環を形成する中間体 [例えば (258)] より有効に隣接基関与するのではないかと考え、¹²²⁾ 2位 hydroxymethyl 基の保護基として methyl oxalyl 基を選び、グリコシル化反応を検討した。¹²²⁾ (Chart 57)





MP = 4-methoxyphenyl, MPM = 4-methoxybenzyl

Chart 58-2¹²²⁾



(276b) : β -Isomer
(276a) : α -Isomer

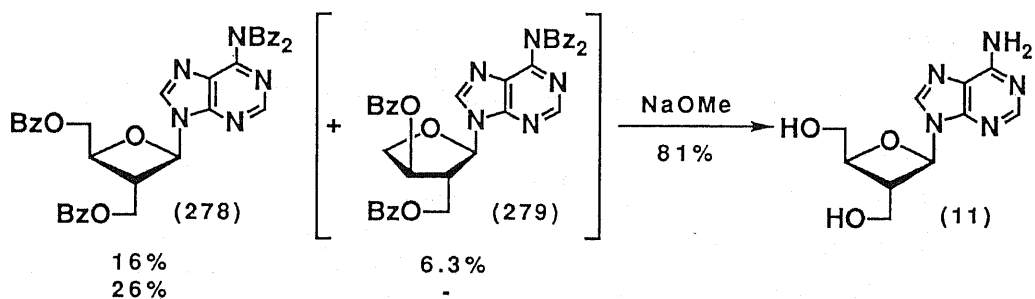


Chart 59¹²²⁾

以上のように、西山らはグリコシル化反応による oxetanocin A (11) の全合成に成功したが、その合成ルートは工程数が非常に長いものであった。

後に、Hambalek ら¹²³⁾は、光[2+2]付加反応を利用して、ラセミ体ではあるが、短工

程での 1-O-acetyloxetanose (276) の合成に成功し、これを用いたグリコシル化反応により、(±)-oxetanocin A [(±)-(11)] を合成している。(Chart 60)

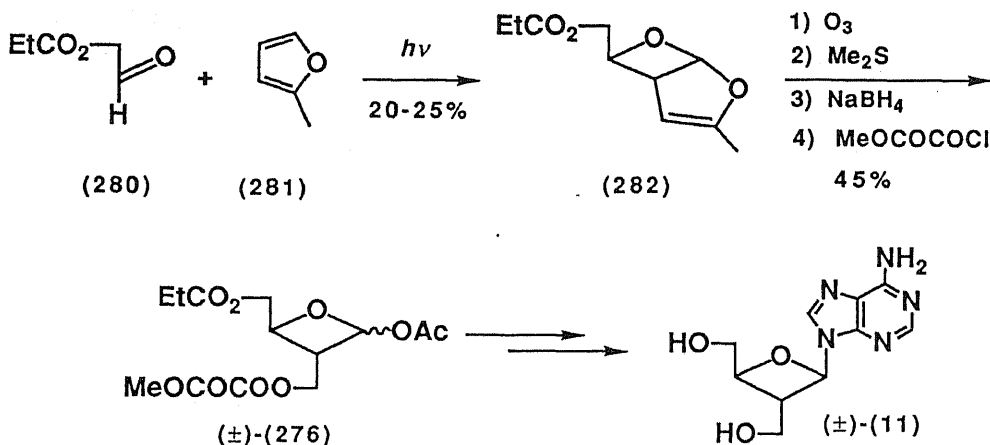


Chart 60¹²³⁾

上記 1-O-acyloxetanose のグリコシル化反応は酸性条件での反応であるために、反応条件下、原料及び生成物が不安定であり、このことが収率の低下をもたらしている。Fleetら¹²⁴⁾は、塩基性条件下でのグリコシル化反応による oxetanocin A (11) の合成を検討した。塩基性グリコシル化反応の原料となる 1-chloro 体 (290) は diacetoneglucose (283) より合成した。この合成法の特徴は、2位に trifluoromethanesulfonyloxy 基を有する 5員環 lactone (287) の methoxycarbonyloxetane (289) への環縮小反応¹³⁰⁾及びカルボキシ基の Hunsdiecker 反応 Barton 変法¹³¹⁾による chloro 基への変換反応である。なお、1-chloro 体 (290) は不安定であるため、phenylthio 誘導体 (291) に導き単離精製している。

(Chart 61)

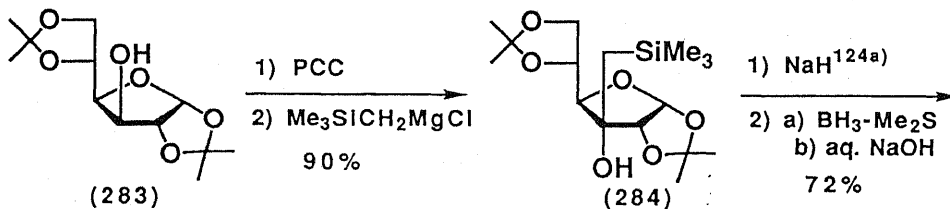


Chart 61-1¹²⁴⁾

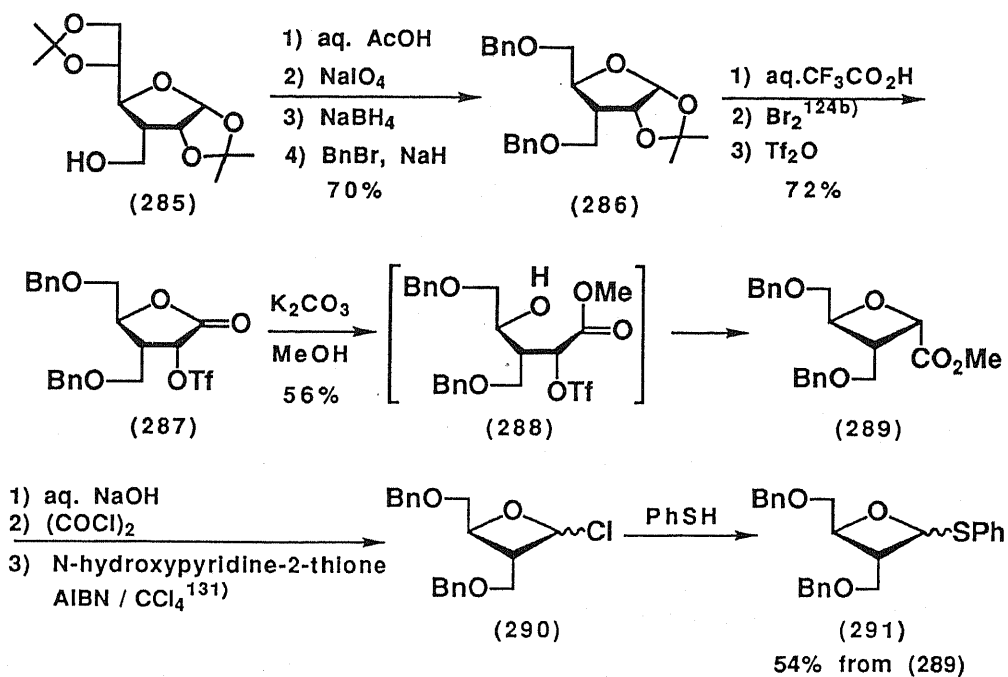


Chart 61-2¹²⁴⁾

このようにして得られた oxetanosyl chloride (290) を、炭酸カリウム存在下 N⁶-benzoyladenine (115) と反応させ、 α -異性体 (293) と共に、目的の β -oxetanoside (292) を 9% の収率で得、これを脱保護することにより oxetanocin A (11) が合成されている。

(Chart 62)

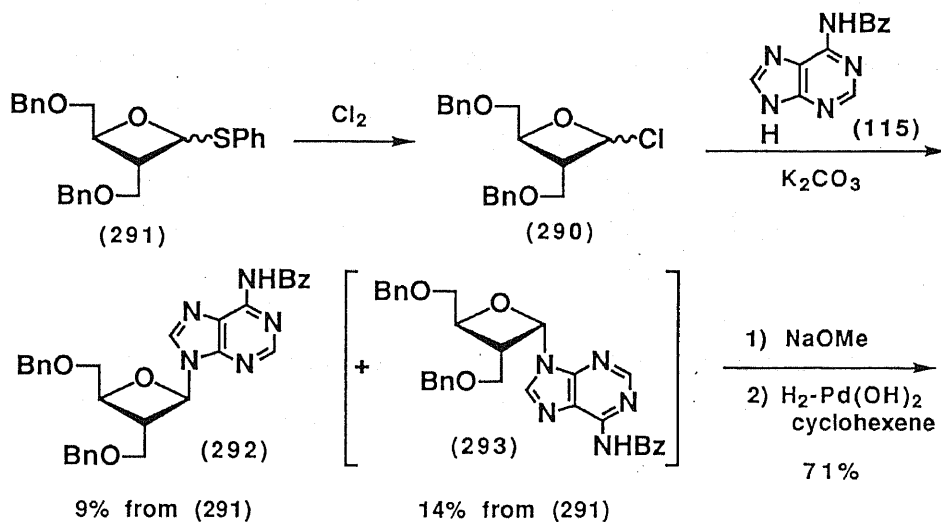


Chart 62-1¹²⁴⁾

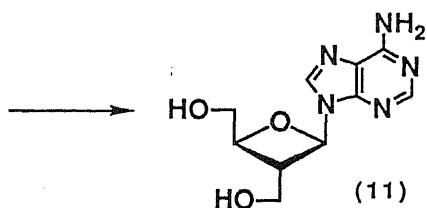


Chart 62-2¹²⁴⁾

以上述べてきたように、oxetanocin A (11) は、1) 鎖状ヌクレオシド誘導体の oxetane 環閉環反応、¹³⁾ 2) furanoside 体の環縮小反応、¹²¹⁾ 3) 酸性条件グリコシル化反応、^{122,123)} 4) 塩基性条件グリコシル化反応¹²⁴⁾の4種の合成法で全合成が達成されている。

第2節 Oxetanocin 炭素環誘導体

前節で述べたように、oxetanocin A (11) はその特異な構造から、多くの合成化学者の注目を集めると同時に、医薬品化学者に対して抗ウイルス薬探索における新規な母化合物を提供することとなった。既に、多くのグループにより種々の oxetanocin 誘導体が合成された。^{120,132)} なかでも、糖部分が5員環炭素環である D-2'-CDG (35) 並びに (-)-carbovir (26) などが強い抗ウイルス活性を示すことが既に明らかにされていることから、oxetane の代わりに cyclobutane を有する oxetanocin 炭素環誘導体 [carbocyclic oxetanocins, COXTs, (12, 13)] は、多くの研究者の興味を集めた。(Chart 63)

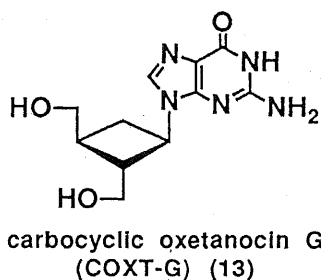
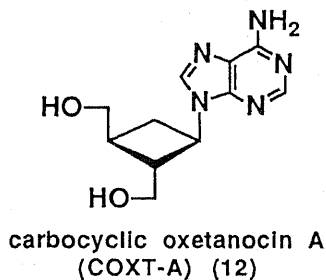


Chart 63-1

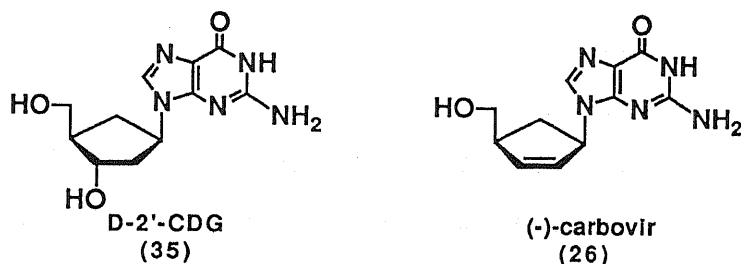


Chart 63-2

Oxetanocin 炭素環誘導体の生物活性は、光学異性体のうち天然型異性体のみが存在することが予期されることから、(第3章第3節参照) その合成は、望む絶対配置を有する光学活性な cyclobutane 骨格を如何に立体選択的に構築するかという点に焦点があてられる。

Oxetanocin 炭素環誘導体の合成に関しては、1989 年以降ラセミ体及び光学活性体を合わせ9種の合成ルートが報告されている。^{14,133-139} これら oxetanocin 炭素環誘導体の合成ルートのうち、8ルートは合成中間体として cyclobutanone 誘導体 (297) を経由している。またこのうち6ルートは [2+2] 環化付加反応を用いて cyclobutane 環 (296) を形成している。(Chart 64) 以下にこれら COXT合成法について、便宜的に 1) cyclobutanone 誘導体 (297) の合成と 2) cyclobutanone 誘導体 (297) 以後の合成との2つに分けて反応ルート別に簡単に紹介する。

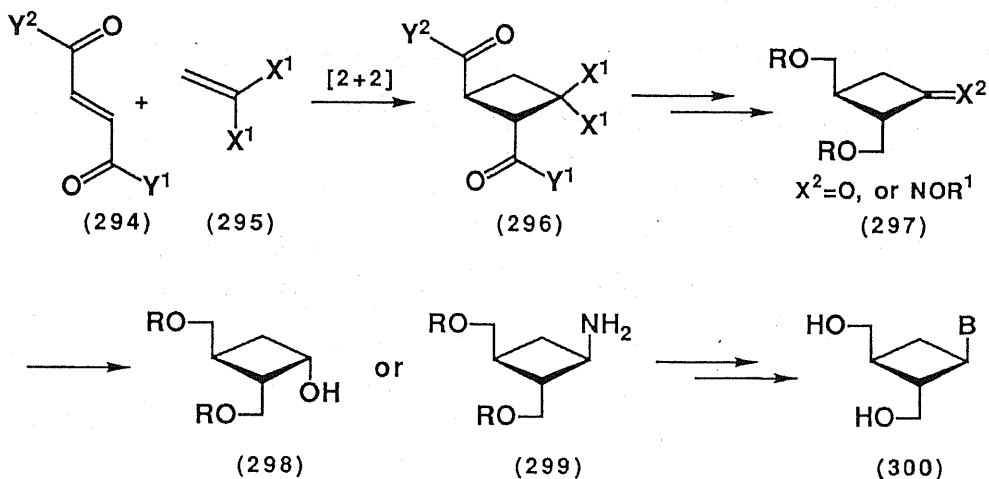
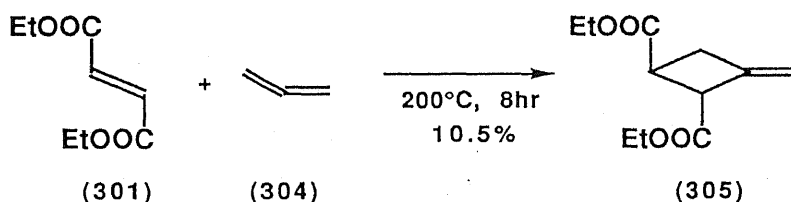
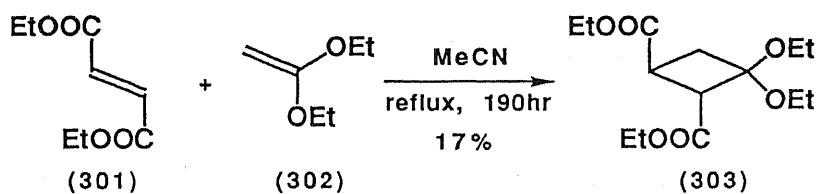


Chart 64

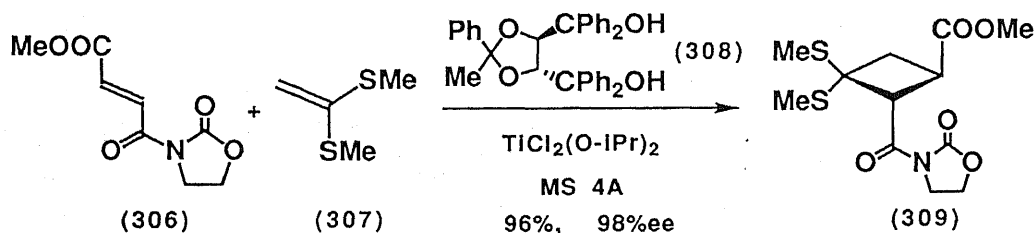
第1項 Cyclobutanone 中間体 (297) の合成

1. [2+2] cyclobutane 形成反応を用いる合成法

Dialkyl fumarate 類と olefin 類の熱的 [2+2] cyclobutane 環化付加反応は、既に Brannock ら¹⁴⁰⁾ (Chart 65) 及び Cripps ら¹⁴¹⁾ (Chart 66) によって報告されており、反応時間が長く収率も満足できるものではないものの、生成物の置換基の構造及びその相対立体配置は、oxetanocin 炭素環誘導体の前駆体として望ましい構造であった。



1989年奈良坂ら¹⁴²⁾は fumarate 誘導体 (306) 及び ketene dithioacetal 体 (307) を触媒量の光学活性チタン試薬で処理すると不斉 [2+2] 環化付加反応が進行し、光学活性 cyclobutane 誘導体 (309) が高収率かつ高光学収率で得られることを見いだした。(Chart 67)



1989年著者ら¹⁴⁾は、奈良坂ら¹⁴²⁾の開発した不斉 [2+2] 環化付加反応 (Chart 67) を用

い、望む絶対配置を有する cyclobutane 誘導体 (311) を合成し、この化合物から cyclobutanone 体 (313) を経由して天然の oxetanocin A (11) と同じ絶対配置を有する光学活性 carbocyclic oxetanocin A (12) 及び -G (13) を初めて合成した。(Chart 68) 詳細は第 8 章に記述する。

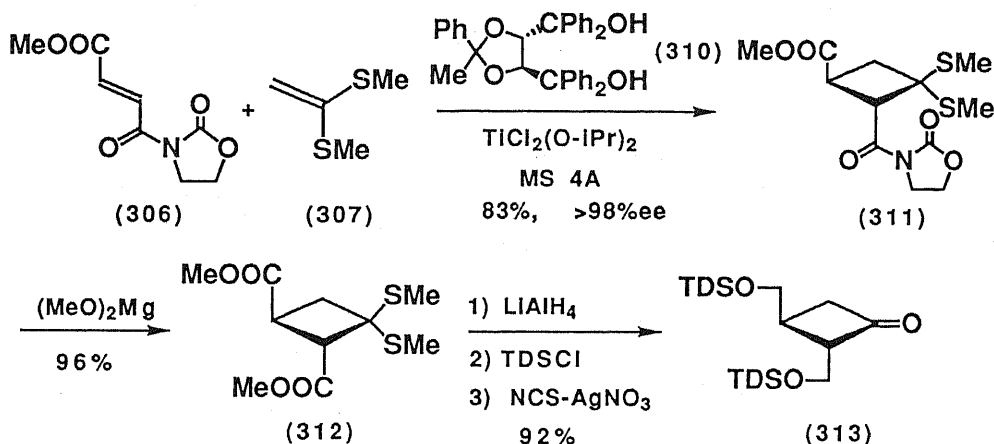
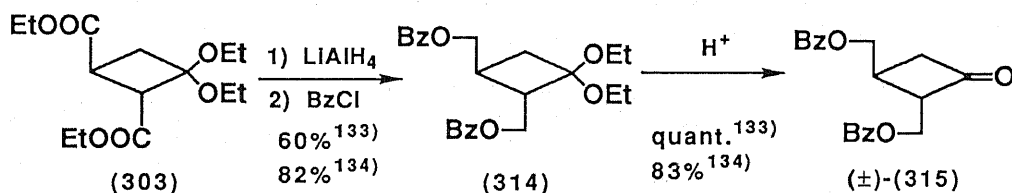


Chart 68¹⁴⁾

1989 年本庄ら¹³³⁾並びに Slusarchyk ら¹³⁴⁾は、上述の Brannock ら¹⁴⁰⁾の方法で得られる cyclobutanedicarboxylate (303) を還元, benzoyl 化後, 生成する dibenzoyl 体 (314) の acetal 部分を酸加水分解して cyclobutanone 誘導体 [(±)-(315)] を合成し, oxetanocin 炭素環誘導体 (ラセミ体) の合成に用いた。(Chart 69)



TsOH = *p*-toluenesulfonic acid

Chart 69^{133, 134)}

1991 年 Bisacchi ら¹³⁵⁾は, cyclobutanedicarboxylate (303) を加水分解して dicarboxylic acid (316) とし, これに光学活性なアミンである (*R*)-2-phenylglycinol (317) を縮合しジアステレオマーの混合物とした後, 再結晶により単一の異性体 (318) を得, この化合

物から光学活性な cyclobutanone 体 (315) を合成した。この合成法は工程数が長く、収率に問題があり実用的とはいえない。(Chart 70)

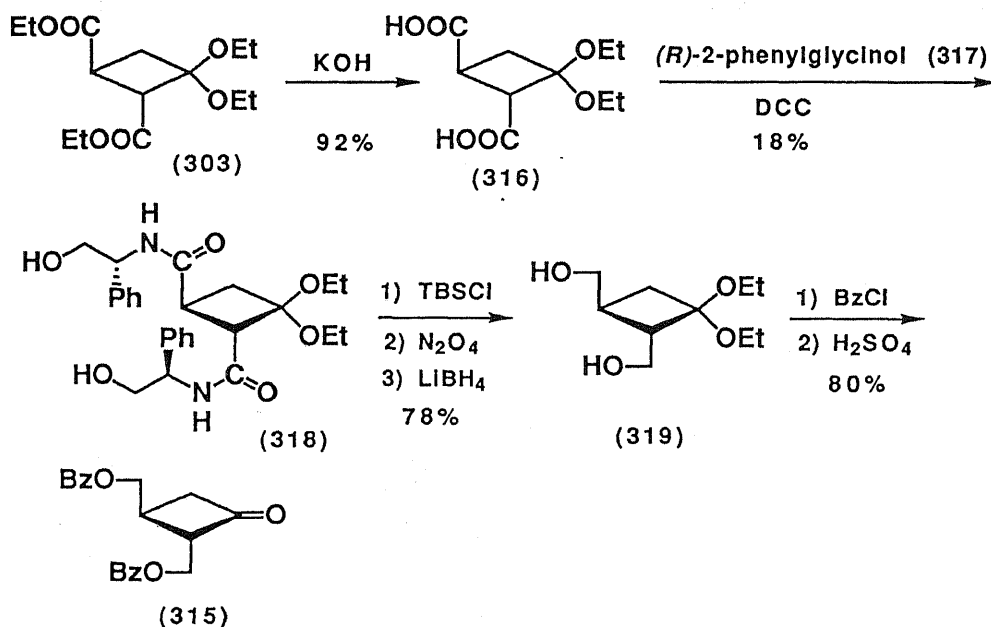


Chart 70¹³⁵⁾

同じく1991年 Ahmad¹³⁶⁾は、(-)-dimenthyl fumarate (320) と ketene dimethylacetal (321) を diethyl- または diisopropylaluminum chloride を触媒とし低温で反応させることにより、望む絶対配置を有する cyclobutane 誘導体 (322) が高立体選択的に高収率で生成することを見だし、光学活性 cyclobutanone (315) を効率良く合成した。(Chart 71)

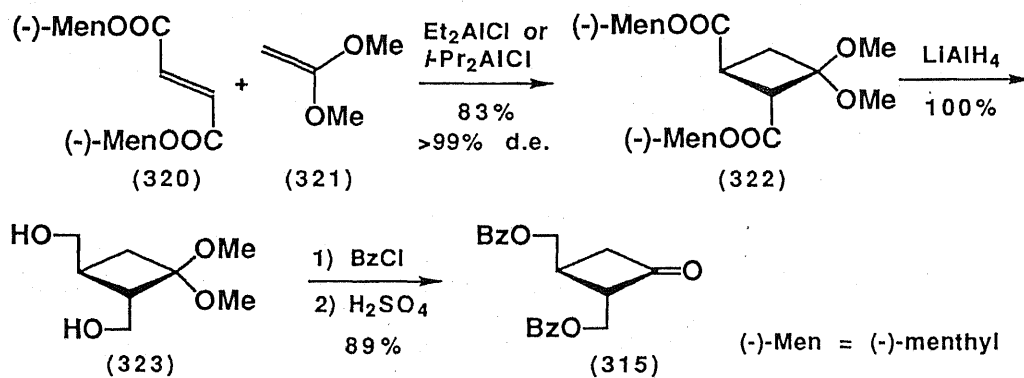


Chart 71¹³⁶⁾

また, Cripps ら¹⁴¹⁾によって報告された, diethyl fumarate (301) 及び allene (304) から合成される methylenecyclobutane 誘導体 (305, Chart 66) から cyclobutanone 誘導体が合成されている. 1990年 Norbeck ら¹³⁷⁾は, 上記 methylenecyclobutane 誘導体 (305) のエステル部分を還元し, olefin 部分を酸化的に開裂した後, 生成する cyclobutanone 誘導体 (324) を methoxime 体 (325) に導いた. (Chart 72)

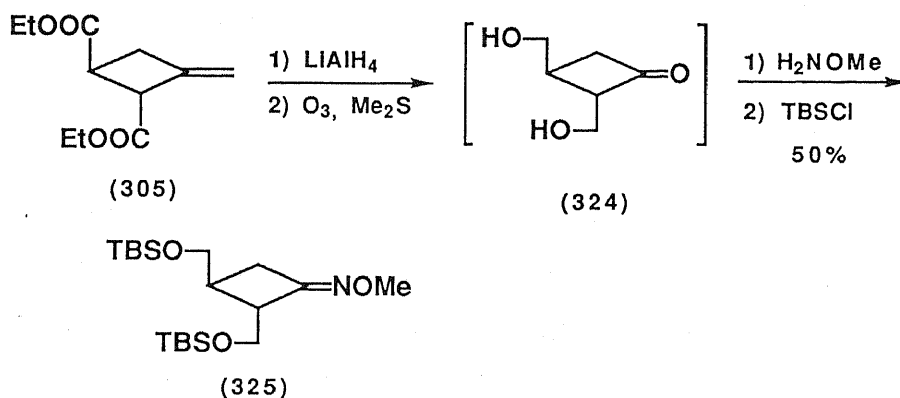


Chart 72¹³⁷⁾

2. Oxaspiropentane 転移反応を用いる合成法

1990年 Hsiao ら¹³⁸⁾は, oxaspiropentane 転移反応¹⁴³⁾を用いて, 光学活性 cyclobutanone 体を合成した. この転移反応の原料となる oxaspiropentane 誘導体は, 2種のルートで合成した. 第1の合成法は, 既知^{138a)}の光学活性 epoxide (327) から出発し, sulfone 体 (326, 329) の α 位のアニオンを効率良く利用する方法であるが, 大量合成には不適であると思われる. (Chart 73)

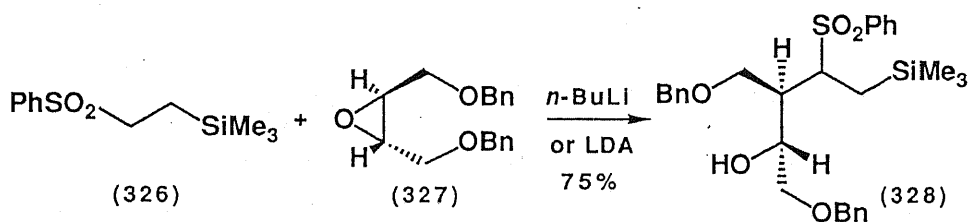


Chart 73-1¹³⁸⁾

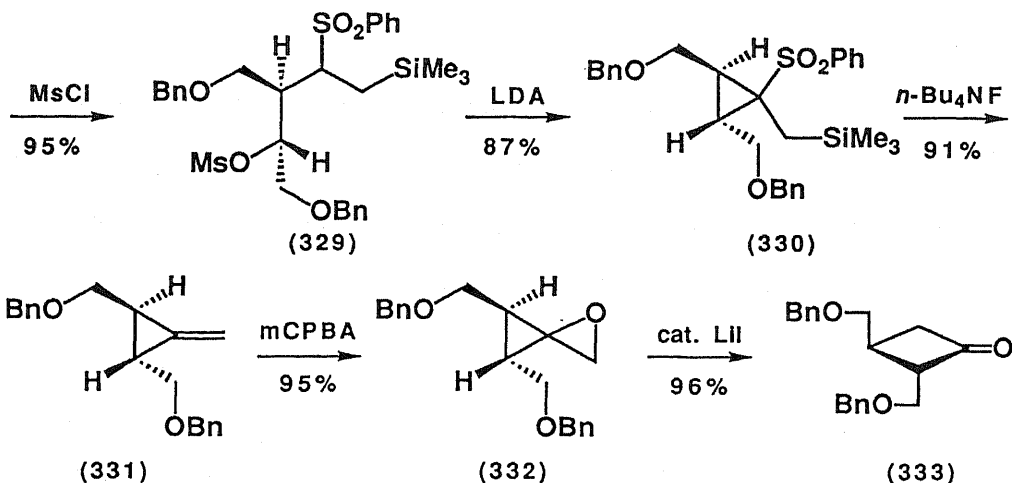


Chart 73-2¹³⁸⁾

第2のルートは、Feist's acid¹⁴⁴⁾ [(±)-(334)] を quinine を用いて光学分割¹⁴⁵⁾して得られる光学活性 (*R,R*)-cyclopropanedicarboxylic acid (334) を出発原料として合成するものであり、第1のルートに比し、大量合成にも用いうる実際的なルートであると思われる。

(Chart 74)

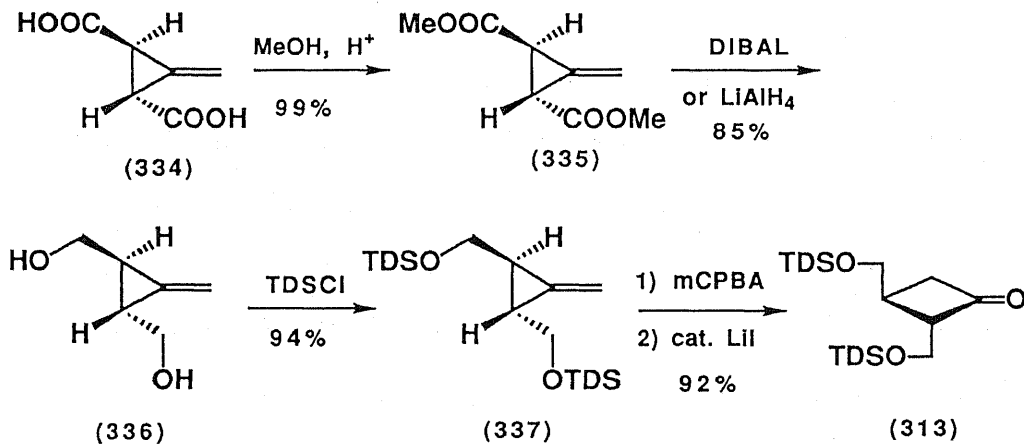


Chart 74¹³⁸⁾

第2項 Oxetanocin 炭素環誘導体の合成

1. Cyclobutanone 誘導体を経由する合成法

著者ら¹⁴⁾は光学活性 cyclobutanone 誘導体 (313) をトルエン中 diisobutylaluminium hydride (DIBAL) を用いてジアステレオ選択的に還元し 1,2-*cis*-cyclobutanol 体 (338a) を

得, 光学活性 carbocyclic oxetanocin A (12) 及び -G (13) を合成した. (Chart 75) 詳細は第 8 章に記述する.

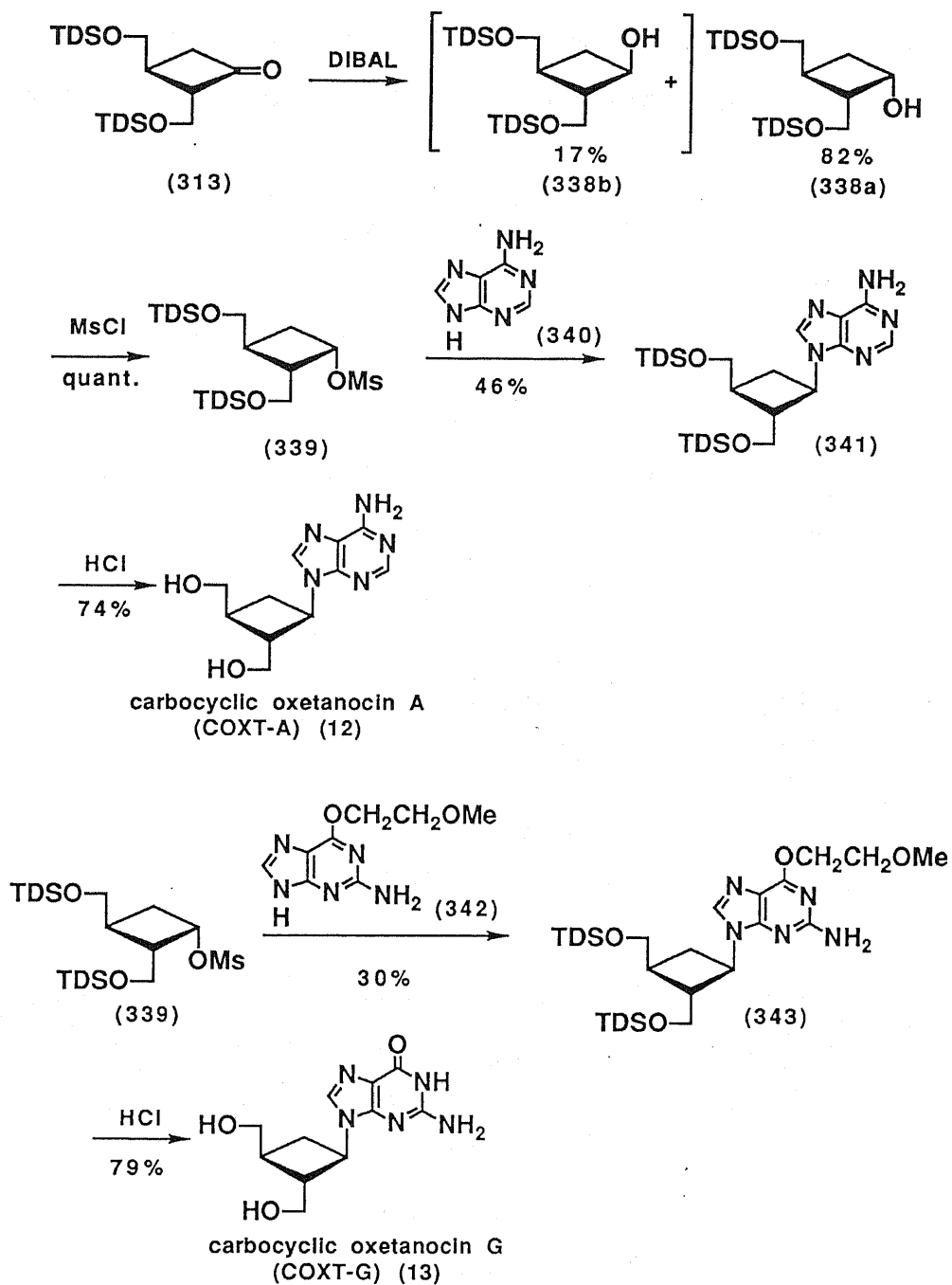


Chart 75¹⁴⁾

Slusarchyk ら¹³⁴⁾は, cyclobutanone 誘導体 [(±)-(315)] を THF 中 LS-Selectride を用いて還元し高選択的に 1,2-*cis*-cyclobutanol 体 (345a) を得, carbocyclic oxetanocin G [(±)-(13)] を合成した. (Chart 76) Bisacchi ら¹³⁵⁾も全く同様の方法で光学活性 cyclobutanone 誘導体 (315) から光学活性 carbocyclic oxetanocin A (12) 及び-G (13) を合成した. (Chart 77)

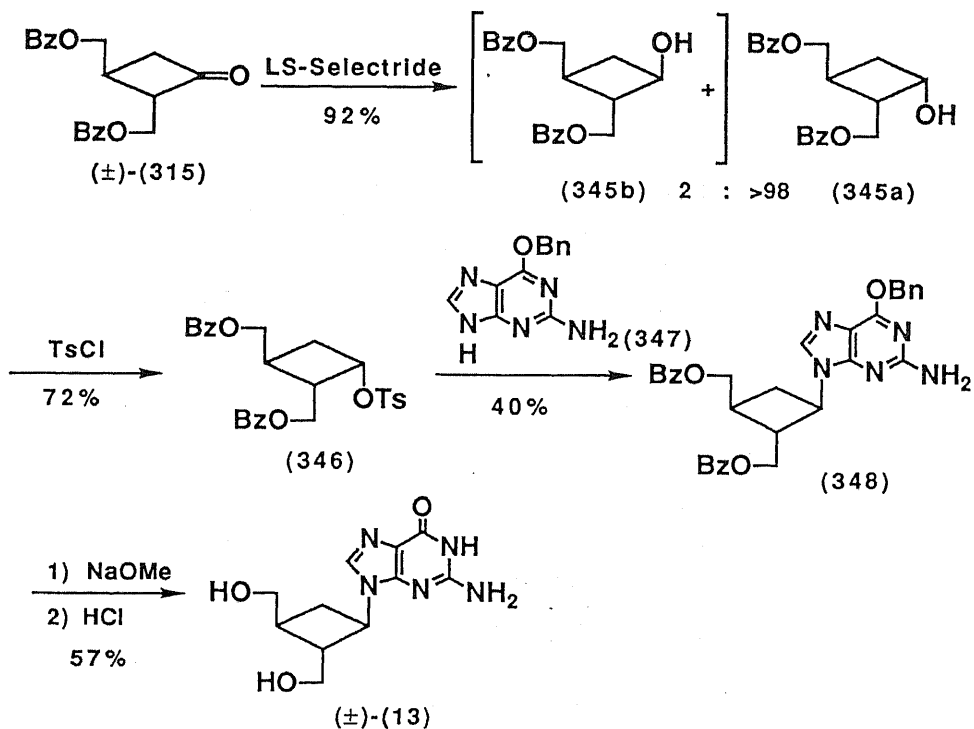


Chart 76¹³⁴⁾

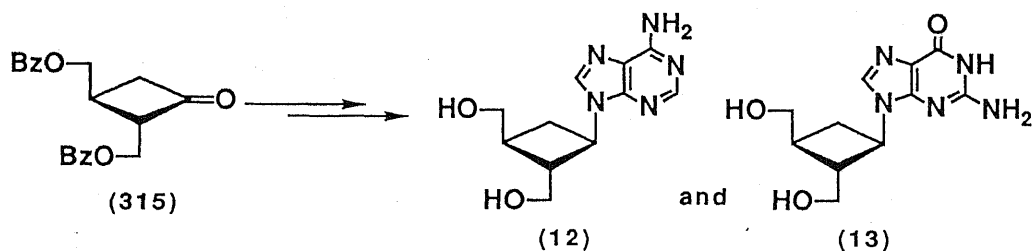


Chart 77¹³⁵⁾

2. Cyclobutylamine 誘導体を経由する合成法

本庄ら¹³³⁾は cyclobutanone 誘導体 [(±)-(315)] を oxime 体 (349) へ導き, これを接触還

元することにより 1,2-*cis*-cyclobutylamine 体 (350b) を得、次いで adenine 環を構築し carbocyclic oxetanocin A [(±)-(12)] を合成した。この合成法は oxime 体 (349) の amine 体 (350b) への還元の立体選択性が低く (350a : 350b = 20 : 28) 収率が低いことが問題となる。(Chart 78)

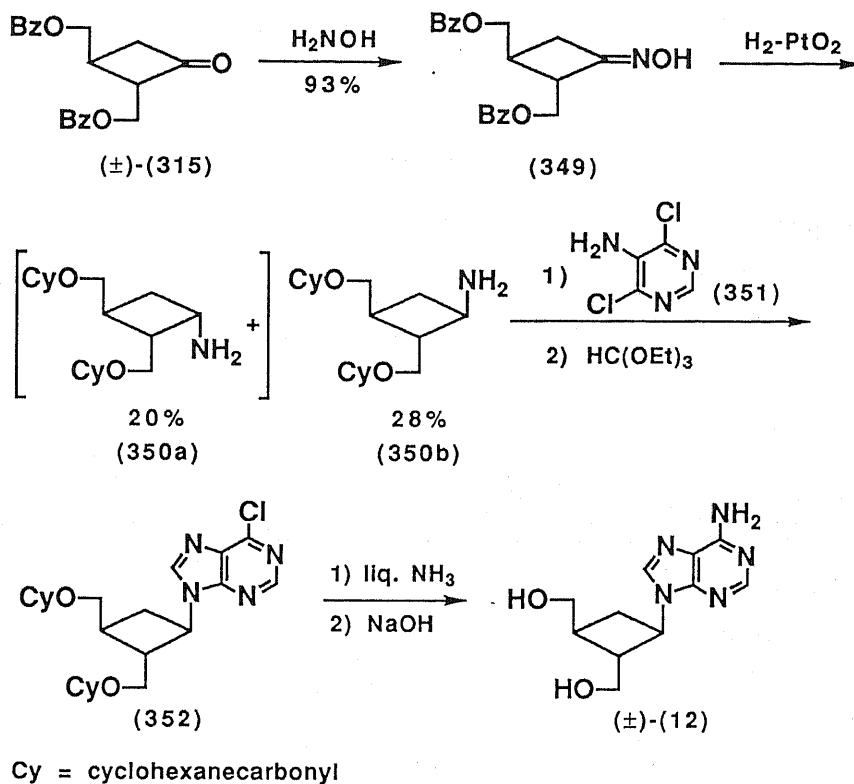


Chart 78¹³³⁾

Norbeckら¹³⁷⁾は、cyclobutanone methoxime 体 (325) を THF 中 sodium (trifluoroacetoxy)-borohydride で還元し、高立体選択的に 1,2-*trans*-cyclobutylamine 体 (353) を得た。この amine 体 (353) から核酸塩基を環構築することによりラセミ体の carbocyclic oxetanocin A [(±)-(12)] 及び-G [(±)-(13)] を合成した。(Chart 79)

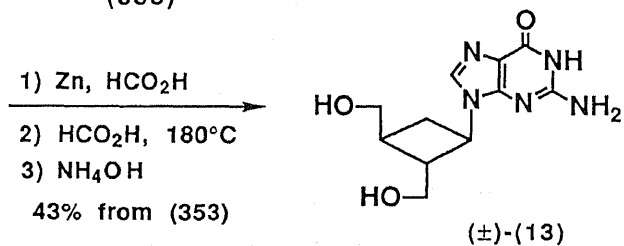
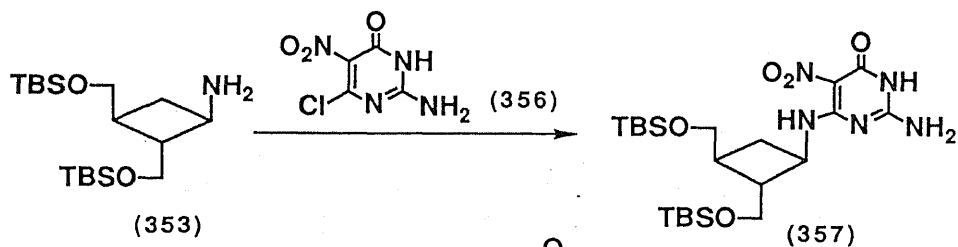
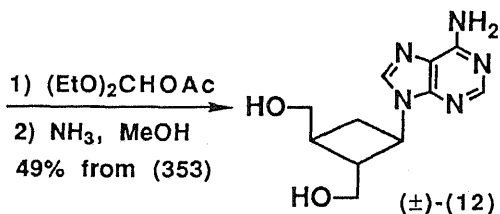
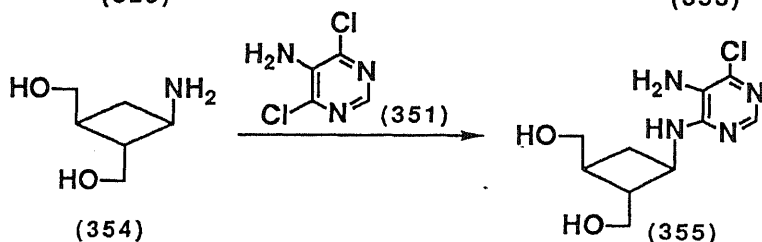
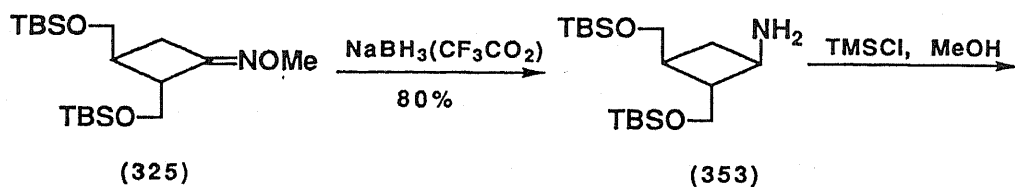


Chart 79¹³⁷⁾

1990年金子ら¹³⁹⁾は、Norbeckらの重要合成中間体である1,2-*trans*-cyclobutylamine体(354)を光化学反応を用いる特色ある手法で合成した。Pyridone体(358)を高圧水銀ランプを用いて光照射して得られるphotopyridone体(359)の二重結合を接触還元により立体的に込み合っていない面から還元し、還元体(360)を得、ureido体(361)とした後に、sodium methoxideで処理することにより、 β -lactam環の開裂、生成する

methoxycarbonyl 基の異性化, 及び chloroacetyl 基の脱離を経て cyclobutane 体 (362) を得た. これを calcium borohydride で還元した後, 酸性条件下亜硝酸で処理することにより, 1,2-*trans*-cyclobutylamine 体 (354) を合成した. (Chart 80)

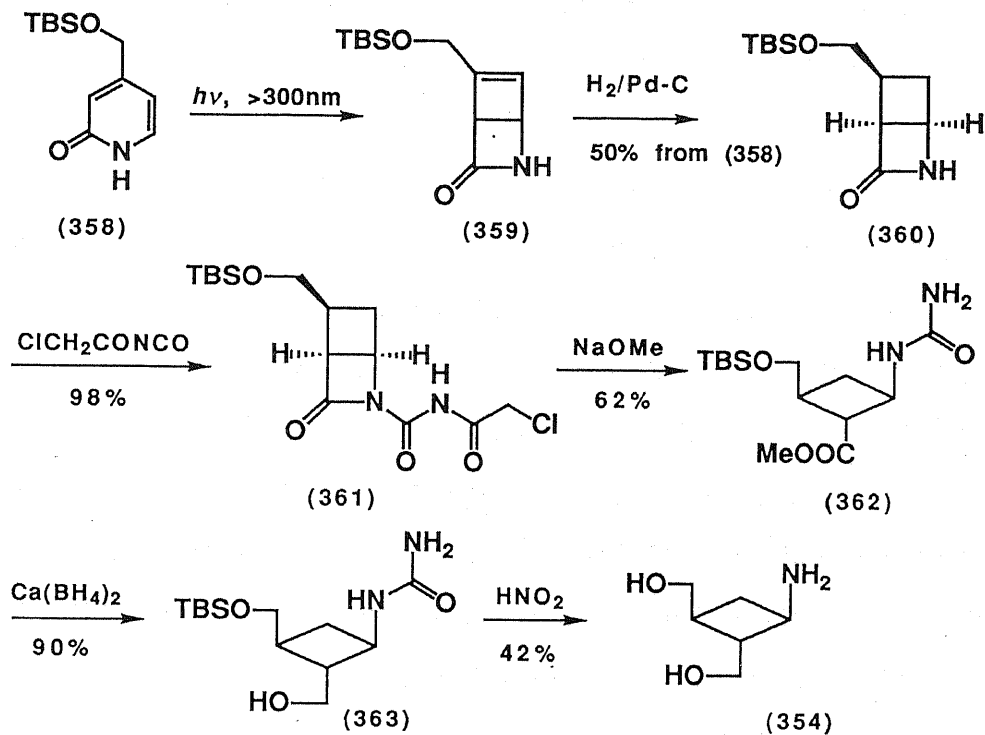


Chart 80¹³⁹⁾

以上の種々のルートにより合成される光学活性 carbocyclic oxetanocin A (12) 及び-G (13) は, 抗ウイルススペクトルが広く, またその作用も強力であることから, 新規な抗ウイルス剤として臨床応用が期待されている. (第 8 章参照)

第7章 Oxetanocin A (11) の全合成

第6章第1節で述べたように、新規な4員環を有する抗ウイルス性核酸系抗生物質 oxetanocin A (11) の全合成研究は、著者らが最初の全合成に成功し報告した後も、多くの研究機関で検討され、既に5グループにより達成されている。本章では、著者らの最初の全合成について詳細に述べる。

第1節 著者の基本的研究方針

通常ヌクレオシドは、1) 予め合成した糖部分と核酸塩基部分をグリコシル化反応 (第5章第1節参照) により結合させてヌクレオシドとするか、或いは、2) 入手可能なヌクレオシド、例えば adenosine (42), thymidine (53) 等を出発原料として糖部分または塩基部分の変換反応 (第4章第1節参照) を行なって合成する二通りの方法がある。しかしながら、oxetanocin A (11) の合成に関しては、1) のグリコシル化反応に用いる oxetane 環を有する中間体 (364) 或いは oxetanoside 構造を有する中間体 (366) が、4員環のひずみにより酸性反応条件に不安定であると予想されるため、1) にあげた通常のグリコシル化反応による合成は困難であろうと考えた。(Chart 81) 後に、これらの化合物がやはり不安定であることが確かめられた。^{146,147)}

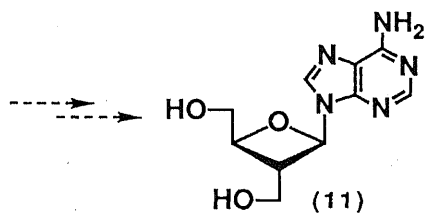
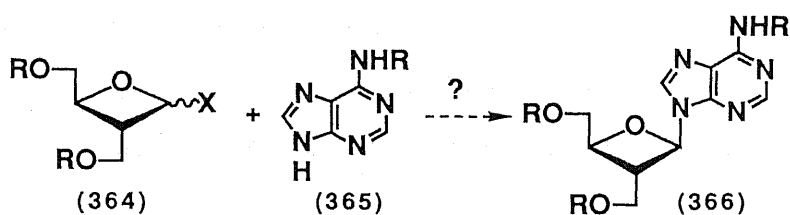


Chart 81

以上の理由から、著者は oxetanocin A (11) の合成法として、上記 2) の方法のうち、鎖状糖を有するヌクレオシドを塩基触媒にて oxetane 環へ環化することを鍵反応とする合成法を検討することとした。すなわち、oxetanocin A (11) は、2'-deoxyadenosine (367) の分枝糖異性体と見做すことができることから、2'-deoxyadenosine (367) の C3'-C4' 結合を切断し、C2'-C4' 結合を新たに形成することができれば、比較的短工程で oxetanocin A (11) が合成できるものと考えられる。そこで、riboside の C3'-C4' 結合の切断を容易にするために、出発物質として 6 員環 ribopyranoside (368) を選び、C3'-C4' を酸化的に開裂、次いで得られた鎖状ヌクレオシドの糖部分を allyl epoxide (369) に変換し、このものの塩基触媒による分子内 C-C 結合形成反応により oxetane 環を構築することとした。(Chart 82)

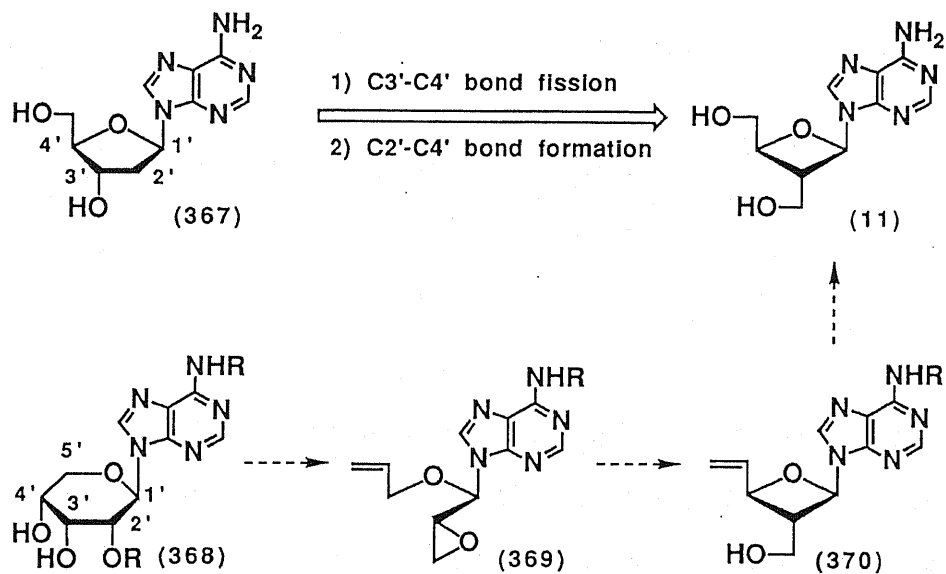


Chart 82

第 2 節 Allyl glycidyl ether (373b) の塩基による閉環反応

Oxetanocin A (11) の全合成に先立ち、鍵反応となる分子内 C-C 結合形成反応による oxetane 環閉環反応について、予備実験を行なった。塩基触媒 C-C 結合形成による oxetane 環合成の報告は非常に少ない¹⁴⁹⁻¹⁵²⁾が、その中で、Still¹⁵¹⁾は、allyl glycidyl ether

誘導体 (371) を *s*-BuLi で処理することによって生ずる allyloxy carbanion の分子内 epoxide への攻撃により, 2環性 oxetane 化合物 (372) が生成する事を報告している.

(Chart 83)

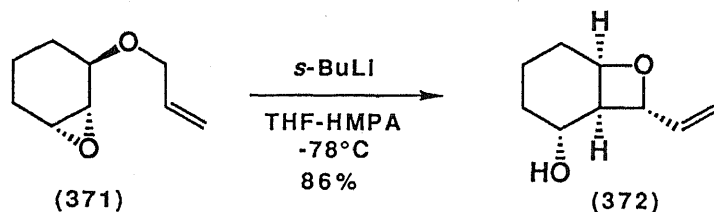


Chart 83

一方, Bird ら¹⁵²⁾も同様の研究を行い, benzyl glycidyl ether (373a) は *s*-BuLi で処理することにより oxetane 体 (374a) を与えるが, allyl glycidyl ether (373b) からは, oxetane 体 (374b) は得られず oxepine 体 (375) のみが得られると報告している. (Chart 84)

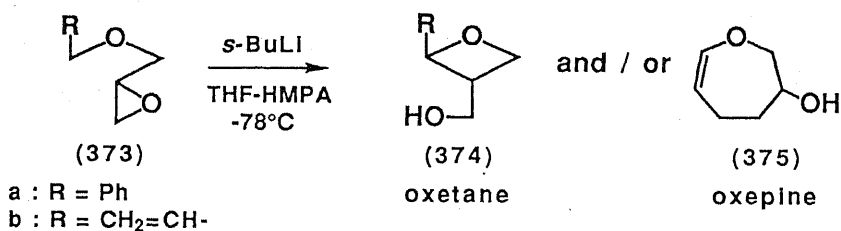


Chart 84

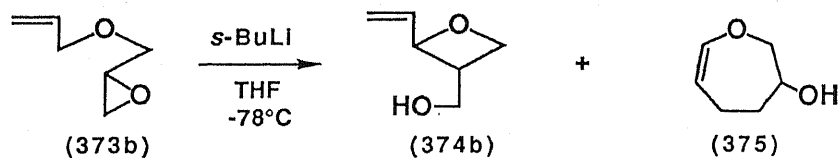
著者は, Bird らの報告には収率などの詳細な実験結果が記載されていないことから実験結果に疑問を持ち, この反応の追試を試みた.¹⁵³⁾ Allyl glycidyl ether (373b) を, Bird らの報告した条件, THF溶媒中HMPA存在下-78°C, で *s*-BuLi を反応させたところ, 収率27%で得られる化合物 (375) と収率12%で得られる化合物 (374b) の2種の成績体が主生成物として得られた. Allyl glycidyl ether (373b) の塩基触媒による epoxide の開環を伴う環化反応では, oxepine 体 (375) の他に3種の構造異性体 (374b), (376) 及び (377) が生成する可能性がある. (Table XII) (Chart 85)

著者が行なった Bird らの追試によって27%の収率で得られた化合物のNMRスペクトルは, Bird らが oxepine として報告した化合物のデータと一致することから,

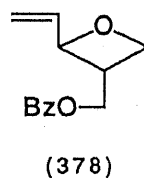
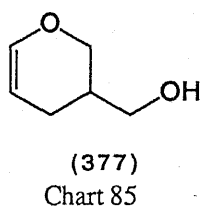
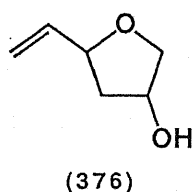
oxepine 体 (375) と決定した。

つぎに、収率12%で得られた化合物 (374b) は、benzoyl 化すれば monobenzoate 体 (378) を与え、この monobenzoate 体は質量分析で分子量が218であることが示唆されたこと、NMRスペクトルより末端ビニル基 [δ 5.21 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=17.3\text{Hz}$), 6.12 (1H, ddd, $J=6.2, 10.6, 17.3\text{Hz}$)] が存在すること、また、水酸基の benzoyl 化により2H分の水素が低磁場シフト [δ 3.81 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$) \rightarrow δ 4.53 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$)] することにより、oxetane 誘導体 (374b) であると決定した。

Table XII. Reaction of allyl glycidyl ether (373b) with *s*-BuLi



run	additive	(374b)	(375)	ref.
1	-	8%	6%	153
2	HMPA	12%	27%	153
3	HMPA	12%	37%	155



Birdらは oxetane 体 (374b) の単離報告を行なっていないが、これは oxetane 体 (374b) が oxepine 体 (375) に比して非常に水溶性が高いために、抽出操作の際に水層に逃がしてしまったものと思われる。

最近、Birdら¹⁵⁵⁾は著者らの指摘^{153,154)}に従い、追試を行なった結果、やはり12%の収率で oxetane (374b) が単離できることを確認した。(Table XII) また、Birdら¹⁵⁵⁾は、

この反応で4員環及び7員環化合物 (374b, 375) のみ生成し、他の異性体が生成しない理由として、遷移状態に於ける carbanion center と開裂する epoxide の C-O結合の colinear な位置の取り易さを挙げている。

第3節 Oxetanocin A (11) の全合成

前節で述べたように、高収率は望めないものの allyl glycidyl ether は塩基触媒により oxetane 環へ環化することが明かとなったため、この反応を鍵反応とする光学活性な oxetanocin A (11) の全合成に着手した。

出発原料としては、光学活性である糖誘導体を選び、文献記載の方法¹⁵⁶⁾に従い D-ribose (52) より 3,4-O-isopropylidene- β -D-ribofuranose (380) を経て、1,2-di-O-benzoyl-3,4-O-isopropylidene- β -D-ribofuranose (225), mp 131-132°C, を合成した。四塩化スズを触媒として pyranose 誘導体 (225) と N⁶-benzoyladenine (115) とのグリコシル化反応を行ない 76%の収率で6員環ヌクレオシド (226) を得た。¹⁵⁷⁾ このヌクレオシド (226) が β -anomer であることは、NMR において、アノマープロトンが *trans-diaxial* と考えられるカップリング定数 ($J=9.3\text{Hz}$) を有することにより明らかである。6員環ヌクレオシド (226) の isopropylidene 基を THF-H₂O-CF₃COOH で処理することにより脱保護し、diol 体 (227) [IR (CHCl₃) 3420 cm⁻¹(OH)] を 58% で得た。Diol 体 (227) は過ヨウ素酸ナトリウムで酸化し dialdehyde 体 (381) とした後、直ちに水素化ホウ素ナトリウムで還元、次いでメタノール中水酸化ナトリウムで O-benzoyl 基を脱benzoyl 化し 51% の収率で triol 体 (228) とした。Triol 体 (228) の隣接する diol 部分を isopropylidene 基で保護し、acetone 体 (382) を 85% の収率で得た後、残存する1級水酸基を Swern 酸化¹⁵⁸⁾ し 76% の収率で aldehyde 体 (229) へ導いた。この aldehyde 体 (229) は IR において 1710cm⁻¹ にアルデヒドカルボニルの吸収を示すが強度が弱く、NMR においてもアルデヒドプロトン [δ 9.59 (0.5H, s)] は観察されるもののシグナル強度が低かった。さらに、NMR においてメトキシ由来のメチル基と思われるシグナル [δ 3.36 (0.75H, s), 3.37 (0.75H, s)] が観

察されたことから, aldehyde 体 (229) は hemiacetal 体 (383) との混合物 (約1:1) として得られたと推定した. これは, aldehyde 体 (229) がシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製で用いたメタノールと一部 hemiacetal を形成した結果と考えられる. この aldehyde 体 (229) と hemiacetal 体 (383) との混合物を真空中50°Cで3時間乾燥後NMRを測定したところ, δ 3.36, 3.37のシグナルは消失し, アルデヒドプロトンが1H分 [δ 9.60 (1H, s)] 観察された. したがって, この操作によりほぼ100% aldehyde 体 (229) に変換できることが判明した. (Chart 86)

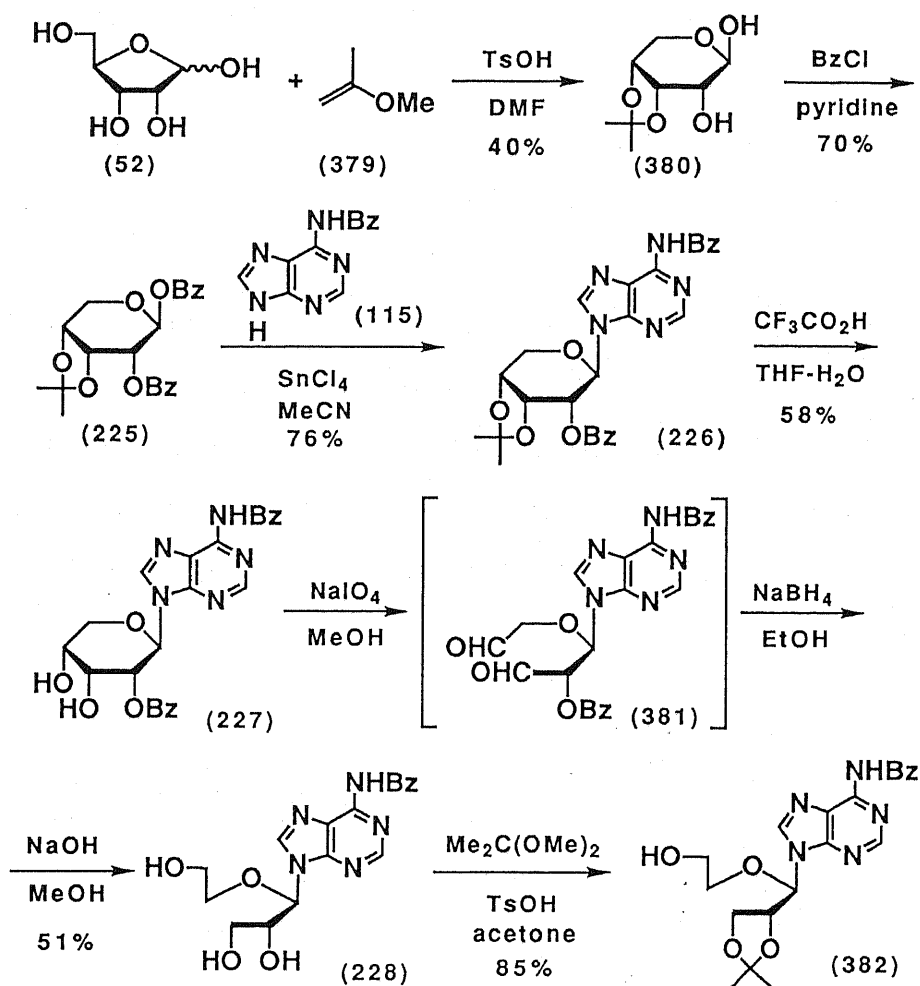


Chart 86-1

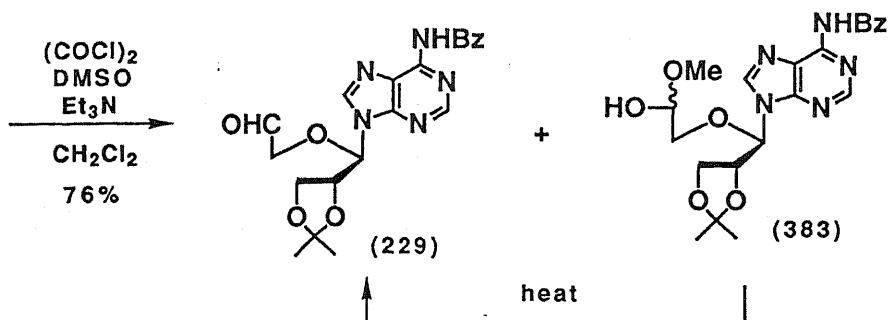


Chart 86-2

Aldehyde 体 (229) と hemiacetal 体 (383) の混合物を反応直前に真空中50°Cで3時間乾燥した後、Wittig 試薬 (384) を反応させ33%の収率で allyl ether 体 (230) [NMR δ 5.22 (1H, dq, $J=17.0, 1.3\text{Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{H}_b$), 5.23 (1H, dq, $J=10.0, 1.3\text{Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{H}_a$), 5.81 (1H, dddd, $J=5.3, 6.7, 10.0, 17.0\text{Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$)] を得た。さらに、isopropylidene 基を脱保護して diol 体 (385) [NMR (D_2O 添加後) δ 3.77 (1H, dd, $J=5.0, 12.0\text{Hz}$, 3'-H), 3.82 (1H, dd, $J=4.0, 12.0\text{Hz}$, 3'-H), 4.33 (1H, dt, $J=7.0, 4.0\text{Hz}$, 2'-H)] とした後 (93%), triethylamine 存在下 methanesulfonyl chloride (MsCl) で処理し monomesyl 体 (231) を収率 47% で得た。この monomesyl 体 (231) は NMR において 2H 分のシグナルが低磁場シフトしていることから [δ 4.58 (1H, dd, $J=4.0; 10.6\text{Hz}$, 3'-H), 4.61 (1H, dd, $J=3.0, 10.6\text{Hz}$, 3'-H), 4.66-4.71 (1H, m, 2'-H)] 1級水酸基が mesyl 化されていることを確認した。次いで monomesyl 体 (231) を炭酸カリウムで処理して epoxide (232) を 54% の収率で得た。

(Chart 87)

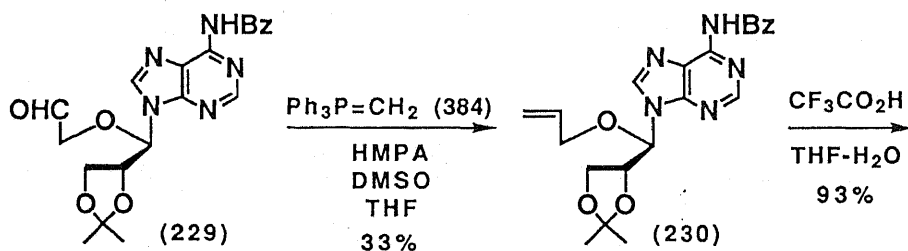


Chart 87-1

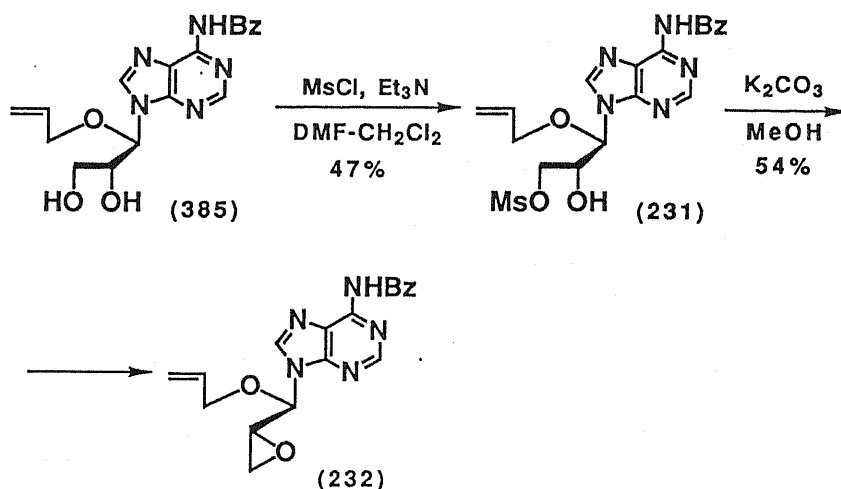


Chart 87-2

ここに得られたepoxide (232) を、THF中-78°Cで *t*-BuLi で処理したところ、2種類の oxetane 誘導体がそれぞれ5%で、また oxepine 誘導体 (387) が10%の収率で得られた。2種の oxetane 誘導体はそれぞれジアステレオマーの関係にある (233) 及び (386) であると思われた。これら化合物の400MHzNMRを詳細に検討すると、oxetane 環の3'位のプロトンのシグナルが、一方では5.07ppm にまた他の異性体では5.69ppm に観察された。後者の場合、purine 環と cis の位置にある3'位プロトンが purine 環の脱遮蔽効果を受けて、対応する異性体の3'位プロトンよりも低磁場側にシフトしたものと考えられる。したがって、より高磁場に3'位プロトンのシグナルが表れている異性体 (233) が、望む立体配置をもつ化合物であると推定した。(Chart 88, Table XIII) なお、この推定は後述の実験より正しかったことが証明された。

また、この環化反応の収率向上を目的として、Birdらの報告した条件 (*s*-BuLi, HMPA/THF) など種々の反応条件を試みたが、良い結果は得られなかった。

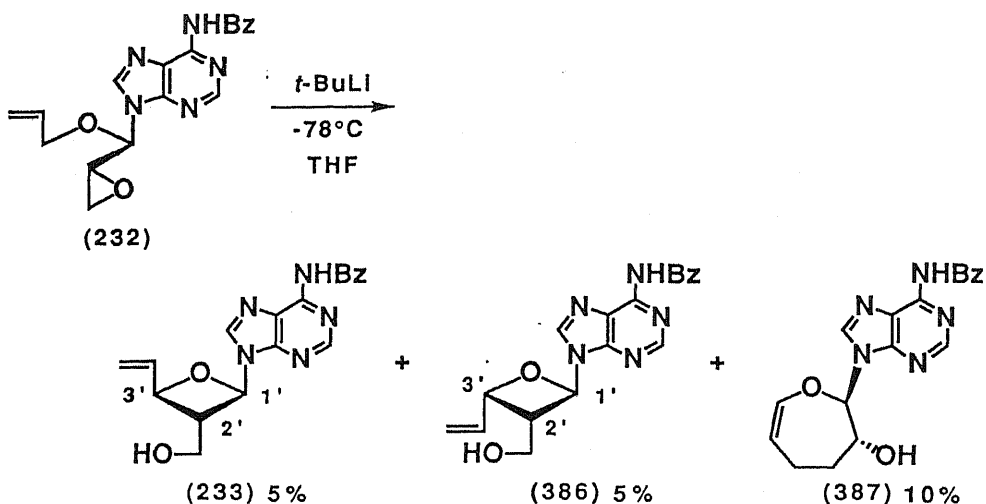


Chart 88

Table XIII. Chemical shift of the oxetanocin derivatives (233 and 386)

化合物	Chemical shift (ppm)							
	1'-H	2'-H	3'-H	olefinic H		CH ₂ O		
233	6.57	3.51	5.07	6.28	5.47	5.38	4.07	3.98
386	6.50	3.88	5.69	6.22	5.60	5.47	4.10	3.93

ここに得られた oxetanocin (233) の3'位の立体配置をさらに確認するために、天然品の oxetanocin A (11) を化合物 (233) へ誘導し、構造を比較することとした。

Oxetanocin A (11) の2個の水酸基を2当量の *t*-butyldimethylsilyl chloride を用いて保護した後、6位 amino 基を benzoyl 化し、続いて、silyl 基を脱保護し、N⁶-benzoyl oxetanocin A (388) を得た。この化合物 (388) の2個の水酸基を1当量の *t*-butyldiphenylsilyl chloride を用いて silyl 化し、2種の monosilyl 体 (235, 389) を得た。Monosilyl 体 (235) が目的とする2'位の水酸基のみ silyl 化された化合物であることは、NMRスペクトルをDMSO-d₆ 溶媒で測定しデカップリングを行なった結果、水酸基プロトンと3'位側鎖メチレンプロトン間にカップリングが観察されることにより確認した。ここで得られた

monosilyl 体 (235) の水酸基を Swern 酸化し, Wittig 反応によりビニル基とした後, silyl 基を脱保護して 3'-vinyl oxetanoside (233) を得た. この化合物は, 先に鎖状ヌクレオシド (232) の閉環反応 (Chart 88) により得られた (233) と NMR 及び IR が完全に一致することが明らかとなった. この結果, 上記環化反応によって生成した 2 種の 3'-vinyl oxetanoside のうち, 化合物 (233) が目的の立体配置を有する 3' β -vinyl 体であると決定した. (Chart 89)

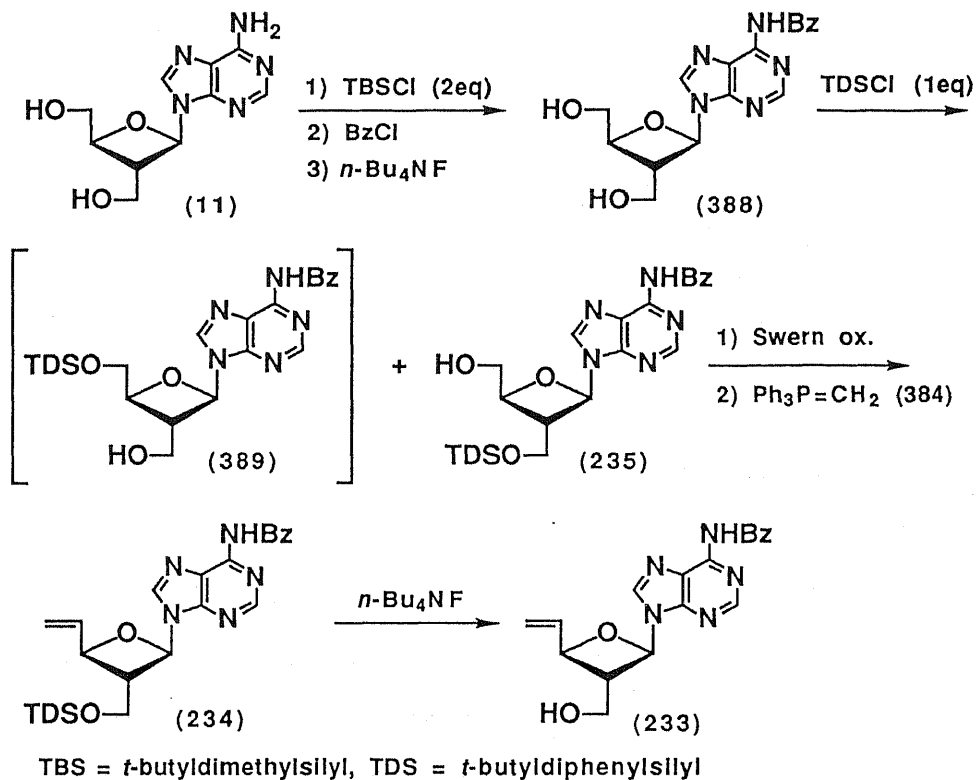


Chart 89

以上のようにして, 構造が明らかとなった oxetanoside (233) の水酸基を silyl 基で保護した後 (77%), Lemieux-Johnson 法¹⁵⁹⁾で olefin 部分を酸化開裂し, 直ちに水素化ホウ素ナトリウムで還元し 56% の収率で alcohol 体 (235) を得た. この化合物の silyl 基を tetrabutylammonium fluoride で, 続いて benzoyl 基を sodium methoxide で脱保護することにより目的の oxetanocin A (11) を 67% の収率で得た. この化合物は, 天然より得られ

た oxetanocin A (11) と IR 及び 400MHz NMR が完全に一致した。(Chart 90)

以上のように、鎖状ヌクレオシドの環化反応を鍵反応とし、最初の oxetanocin A (11) の全合成に成功した。

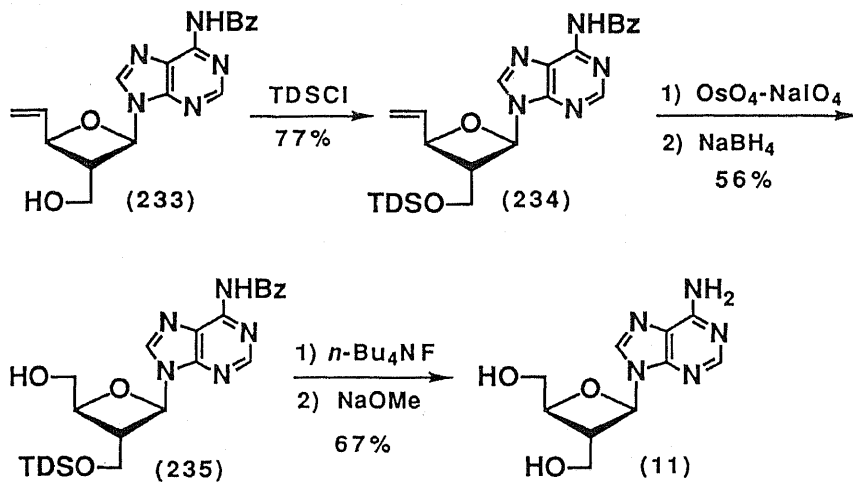


Chart 90

第8章 Carbocyclic oxetanocin A (12) 及び -G (13) の合成

第6章第2節で述べたように、oxetanocin A(11)の炭素環誘導体(12,13)に関しては、既にいくつかのグループにより、ラセミ体^{133,134,137,139)} または光学活性体^{14,135,136,138)}の合成が報告されている。本章では、最初の光学活性な carbocyclic oxetanocin 誘導体の合成である著者の合成法¹⁴⁾について述べる。

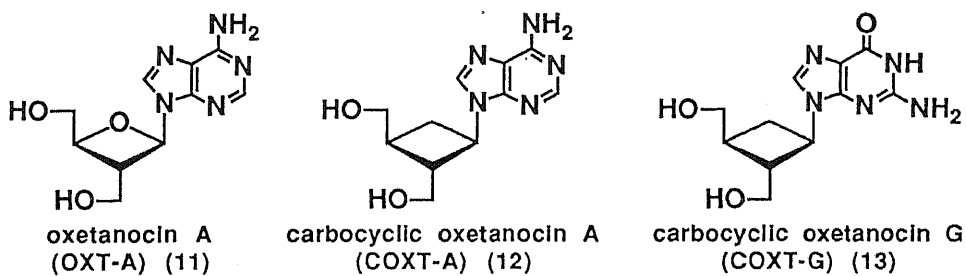


Chart 91

第1節 著者の基本的研究方針

抗ウイルス薬の探索を目的とする研究に対して、oxetanocin A (11)の発見は新規な母化合物を提供した。Oxetanocin A (11)の誘導体のなかで、炭素環誘導体は最も興味が持たれた化合物である。第3章第3節で述べたように、通常、ヌクレオシド炭素環誘導体は存在する2種の enantiomer のうち、天然型の絶対配置を有する enantiomer のみが生物活性を有しているため、oxetanocin 炭素環誘導体も天然物である oxetanocin A (11)に対応する enantiomer のみが生物活性を有することが予想される。そこで、著者は、Chart 91 に示した絶対配置を有する化合物 (12, 13) を光学的に純粋に合成する事とした。

これまでに報告されているヌクレオシド炭素環誘導体の合成法は、基本的には以下の2種に大別される。¹⁶⁰⁾ すなわち、1) cyclopentylamine 誘導体 [例えば化合物(390)]を合成し、次いで amino 基を足がかりとして、pyrimidine 環又は purine 環を構築する方法、(linear approach¹⁶⁰⁾) (例えば Chart 92, 93参照¹⁶¹⁾) 2) 炭素環部分と塩基

部分とを別々に合成し，両者を置換或いは付加反応により縮合する方法 (convergent approach¹⁶⁰) (例えば Chart 94-96参照) である．後者の場合炭素環部分としては，脱離基を有する cyclopentane 誘導体⁵⁹ [例えば化合物 (399)]，epoxide を有する cyclopentane 誘導体⁵⁸ [例えば化合物 (402)]，或いは nitroolefin を有する cyclopentane 誘導体¹⁶⁴ [例えば化合物 (405)] などが用いられている．

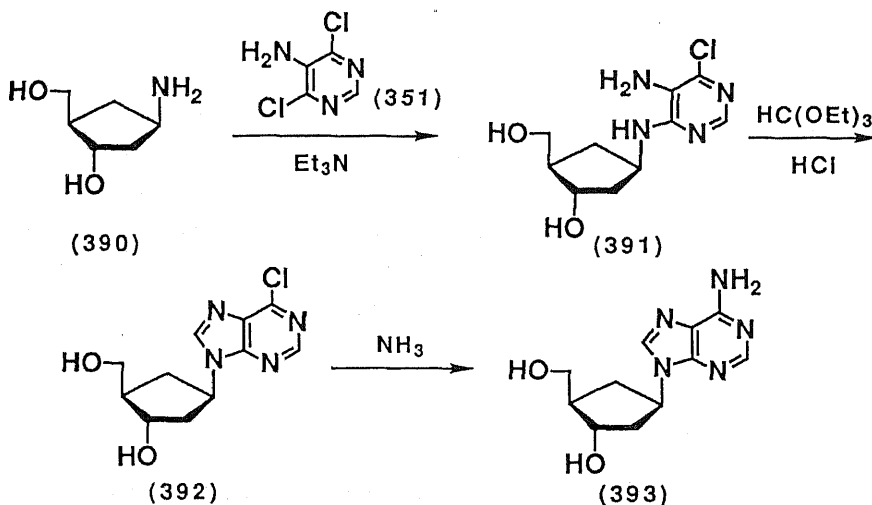


Chart 92¹⁶¹

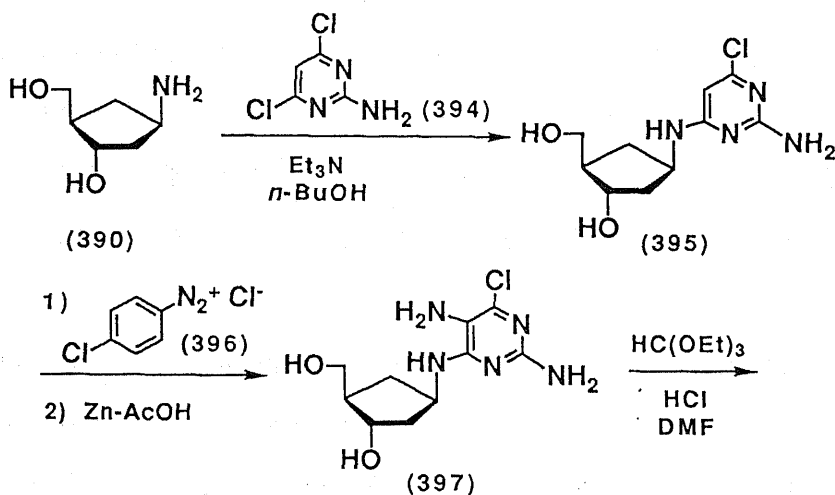


Chart 93-1¹⁶¹

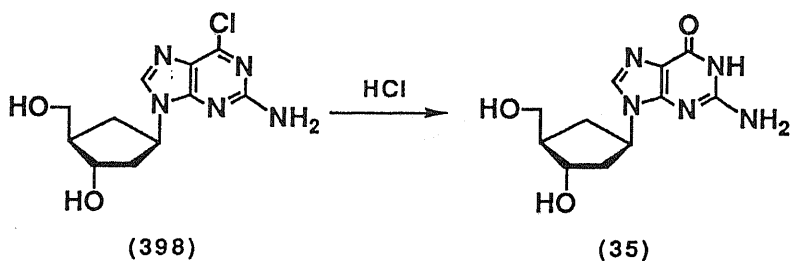


Chart 93-2¹⁶¹⁾

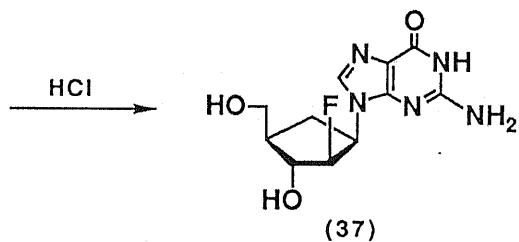
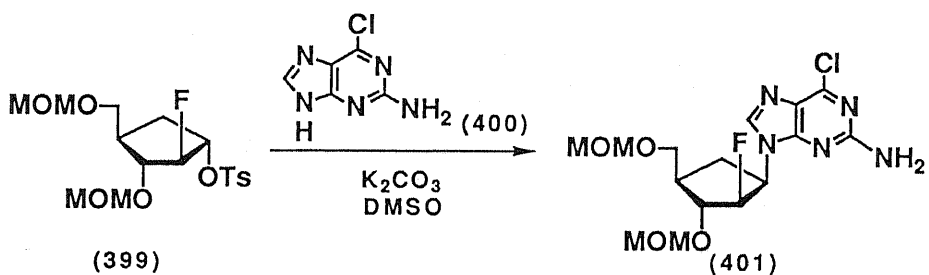


Chart 94⁵⁹⁾

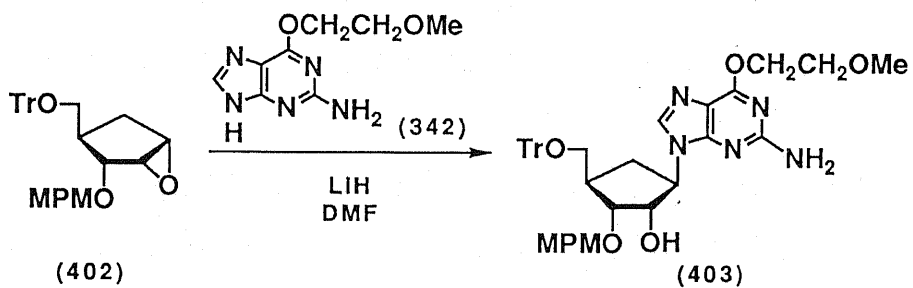


Chart 95-1⁵⁸⁾

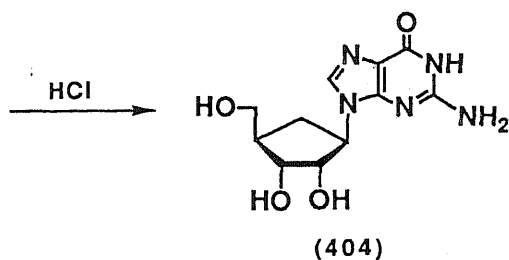


Chart 95-2⁵⁸⁾

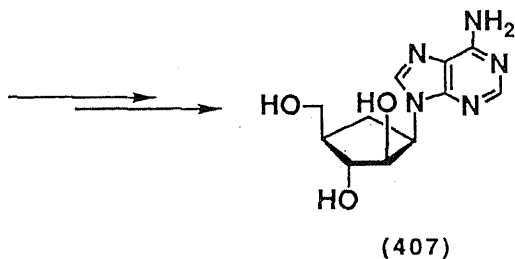
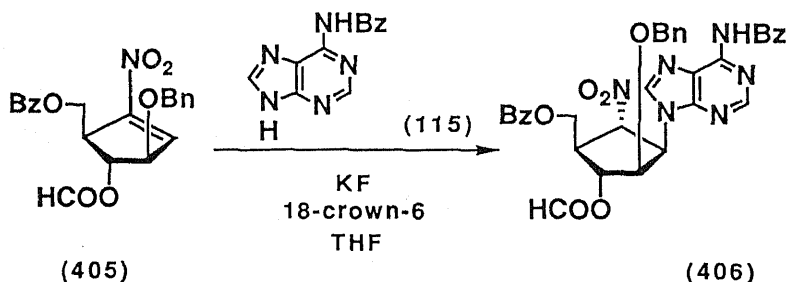


Chart 96¹⁶⁴⁾

Carbocyclic oxetanocin 誘導体の合成に際しては、より効率の高い 2) の convergent approach を採用し、また oxetanocin 誘導体では 2' 位に水酸基が存在しないことから、炭素環糖としては、epoxide ではなく sulfonate を有する cyclobutane を用いることとした。

1989年奈良坂ら¹⁴²⁾は、dichlorodiisopropoxytitan と天然型酒石酸から導かれるキラルな diol [(2*R*,3*R*)-2,3-O-(1-phenylethylidene)-1,1,4,4,-tetraphenyl-1,2,3,4-butanetetraol (308)] の混合物から成るキラルなチタン触媒を用いた不斉合成反応¹⁶⁵⁾を研究中、oxazolidone (306) と ketene dithioacetal (307) を、触媒量のチタン触媒存在下に反応させると、高収

率及び高不斉収率で cyclobutane 誘導体 (309) が生成する事を見いだした. (Chart 97)

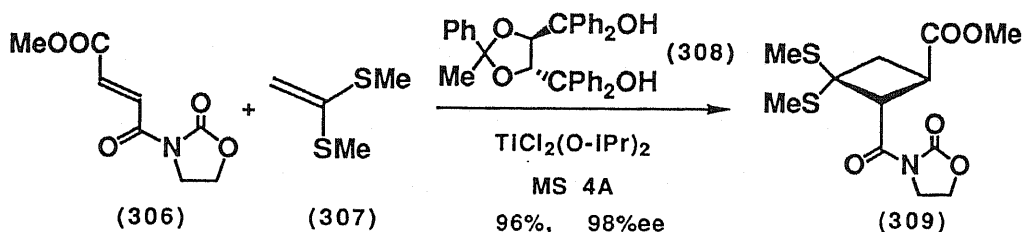


Chart 97¹⁴²⁾

この奈良坂らの不斉チタン触媒を用いる不斉環化反応の反応機構は、奈良坂ら及び Corey ら¹⁶⁶⁾の研究より以下のように説明される。光学活性 diol (308) と dichloro-diisopropoxytitan から環状チタン誘導体 (408) が生成し、これに oxazolidone 誘導体 (306) が配位した中間体 (409) が形成される。この中間体では、*s-trans* 配座の α, β -不飽和カルボニル部分とベンゼン環とが、 π -donor-acceptor interaction が最大になるように、parallel plane に並んでいる。(Chart 98 参照) 従って、 α, β -不飽和カルボニル部分のオレフィン平面の上部はベンゼン環により塞がれているため、ketene dithioacetal (307) はオレフィン平面の下側から反応し、光学活性 cyclobutane 誘導体 (309) を生成するものと思われる。また、この反応において (2*R*,3*R*)-2,3-O-(1-phenylethylidene)-1,1,4,4-tetra-phenyl-1,2,3,4-butanetetraol (308) の代わりに対掌体である (2*S*,3*S*)-diol を用いれば、化合物 (309) とは絶対配置が逆の cyclobutane 誘導体を得られることは明らかである。

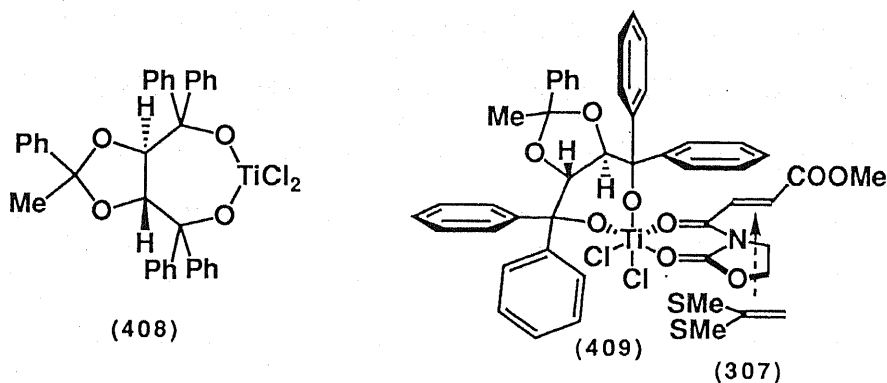
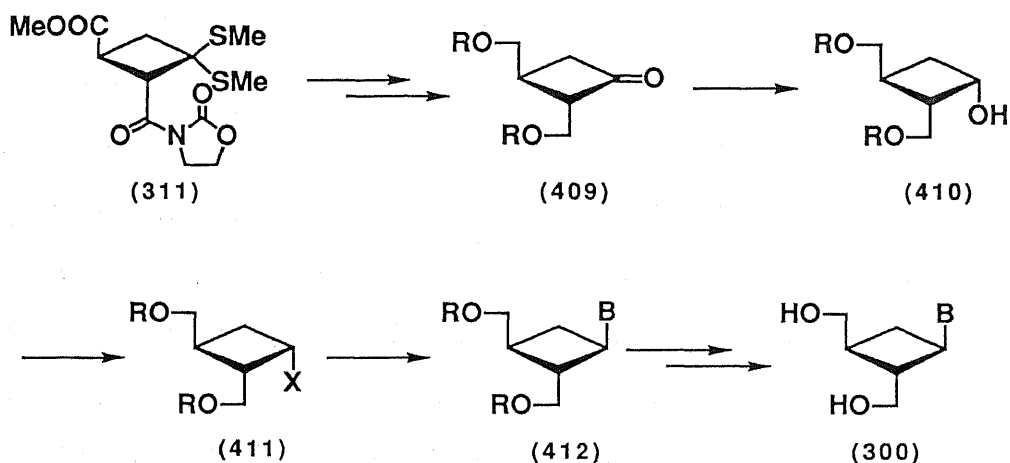


Chart 98

そこで著者は、carbocyclic oxetanocin 誘導体をエナンチオ選択的かつジアステレオ選択的に合成するために、奈良坂らの不斉 cyclobutane 形成反応を鍵反応として用いることとした。この不斉反応により目的とする絶対配置を有する光学活性 cyclobutane 誘導体 (311) を合成し、これを cyclobutanone 誘導体 (409) へ誘導して、立体選択的な還元を検討することにより、cyclobutanol (410) を合成し、この水酸基を脱離基に変換した後、核酸塩基誘導体と縮合することにした。(Chart 99)



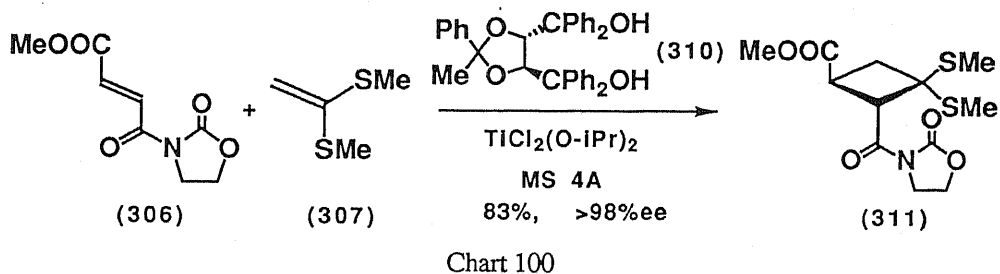
R : protective group, X : leaving group, B : nucleo-base derivative

Chart 99

第2節 (2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313) の合成

Oxetanocin 炭素環誘導体の天然型 enantiomer 合成の前駆体として望ましい絶対配置を有する cyclobutane 誘導体を合成するために、10 mole % の非天然型酒石酸より導いた (2*S*,3*S*)-2,3-O-(1-phenylethylidene)-1,1,4,4-tetraphenyl-1,2,3,4-butanetetraol (310) 及び dichlorodiisopropoxytitan の混合物を触媒とし、3-[3-(methoxycarbonyl)acryloyl]-1,3-oxazolidin-2-one (306) 及び 1,1-bis-(methylthio)ethylene (307) を Molecular Sieves 4A 存在下トルエン-ヘキサン混合溶媒中 0 °C で反応させると (2*S*,3*S*)-3-methoxycarbonyl-1,1-bis(methylthio)-2-(oxazolidin-2-one-3-yl)carbonylcyclobutane (311) [mp 66-67 °C, $[\alpha]_D -11.1^\circ$

($c=1.15$, CH_2Cl_2)] が収率 83% で得られる。この化合物は、旋光度の符号が逆 [lit.¹⁴² $[\alpha]_D +11.1^\circ$ ($c=0.99$, CH_2Cl_2)] である以外は融点、NMR等のデータが奈良坂らの合成した化合物 (309)^{142a)} に一致した。また、光学純度は後に述べるように diol 体 (413) の (*R*)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl [(*R*)-MTPA] ester に導き 400MHz-NMR を測定することにより 98%ee 以上であることを確認した。(Chart 100)



このようにして得られた cyclobutane 誘導体 (311) をメタノール中過剰量の magnesium methoxide で処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し diester (312) を収率 96% で得た。この diester (312) をエーテル中 lithium aluminium hydride (LAH) で還元し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより diol 体 (413) を 99% の収率で得た。(Chart 101)

ここで、得られた化合物 (413) の光学純度を測定した。奈良坂らの光学純度決定法^{142,142a)} に従い、この化合物をピリジン中 4-dimethylaminopyridine (DMAP) 存在化 (*R*)-MTPACl で処理し MTPA-ester (415) に導き、400MHz-NMR を測定し S-methyl 基のシグナルを観察したところ、(2*S*, 3*S*)-異性体 (413) 由来のシグナルのほかに対掌体 (413') 由来の極く小さな (積分値 1% 以下) シグナルが認められた。このことより、本化合物の光学純度は 98% 以上であると考えられた。(Chart 102) この結果、不斉 [2+2] cyclobutane 形成反応で得られた化合物 (311) の光学純度も 98% 以上であったことが明らかとなった。

ここで、この diol 体 (413) を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶したところ、融点 68-69°C の無色針状晶 $[[\alpha]_D -32.0^\circ$ ($c=1.03$, CH_2Cl_2)] が再結晶収率 94% で得られた。この化

化合物は、(R)-MTPA-esterに導きそのNMRを観察しても対掌体由来のシグナルが全く観察されないことから、光学純度は100%であると決定した。

ここに得られた光学純度100%のdiol体(413)の水酸基を保護する目的で、*t*-butyldiphenylsilyl chloride (TDSCI)を用い定量的に対応するsilylether体(414)へ導いた。文献の方法¹⁶⁷⁾に従い、silylether体(414)をN-chlorosuccinimide (NCS)-硝酸銀で処理してdithioacetal部分を脱保護し、cyclobutanone体(313)を93%の収率で得た。この化合物はIRにおいて1790cm⁻¹に4員環カルボニルの吸収が観察されることからcyclobutanone構造を有することは明らかである。(Chart 101)

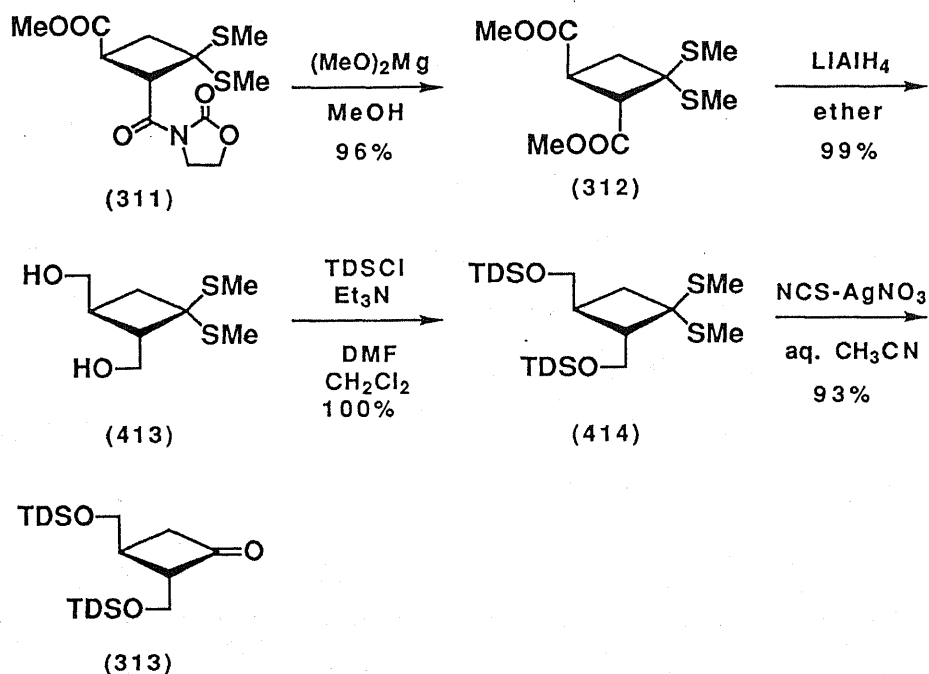


Chart 101

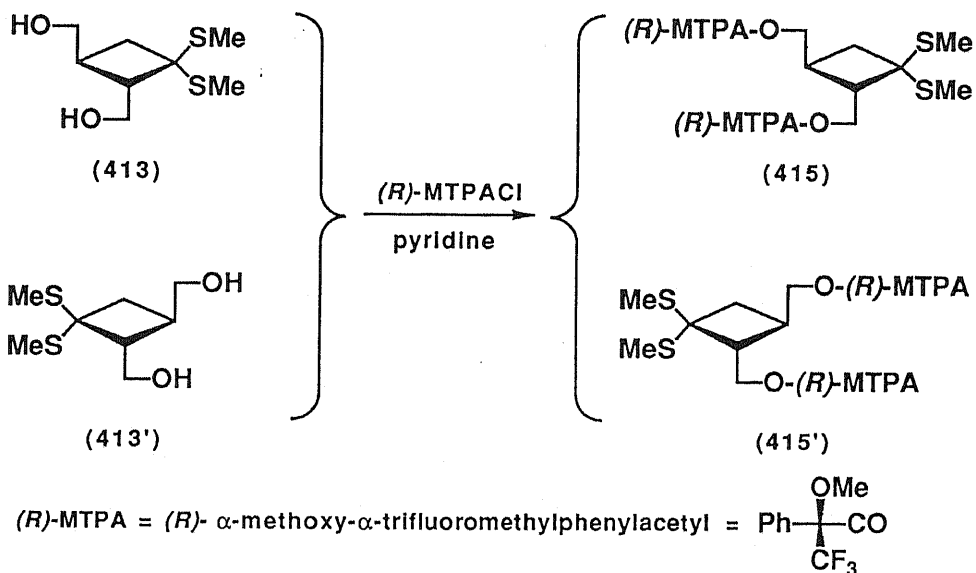


Chart 102

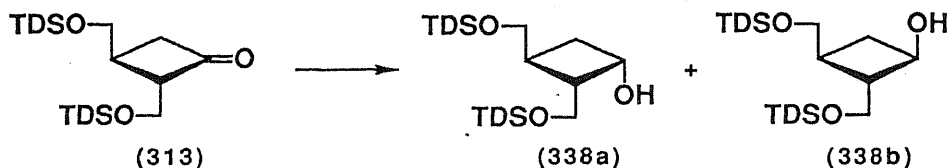
第3節 (2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313) の還元

第2節で合成した cyclobutanone (313) を THF 中 lithium tri-*tert*-butoxyaluminumhydride で還元したところ、ジアステレオマーである2種の cyclobutanol 誘導体 (338a, 338b) がそれぞれ 8.6% (338a) 及び 88% (338b) の収率で得られた。(Table XIV) これら異性体の構造は、NMR 上でのプロトンの分離を良くするために、各々の異性体を benzoyl 化した後に、2次元 NMR である COSY 及び NOESY を測定し、各プロトン間の NOE を観察することにより決定することとした。その結果、副成績体 (338a) から誘導される benzoyl 体 (416a) では明確な NOE は観察されなかったが、主成績体 (338b) から誘導した benzoyl 体 (416b) では $\text{H}^1\text{-H}^3$ 間及び $\text{H}^1\text{-H}^5$ (2位側鎖メチレンプロトン) 間に NOE が観察されたことより、副成績体が目的の 1,2-*cis*-alcohol (338a) であると決定した。(Chart 103)

合成上望ましい *cis* 体 (338a) を選択的に得る目的で還元条件を種々検討したところ、立体的に嵩高い還元剤を使用した場合に、*cis* 体 (338a) が主成績体として得られることが判明した。(Table XIV) 中でも、トルエン中-78°C で diisobutylaluminum hydride

(DIBAL) を用いて還元すると, 1,2-*cis*-alcohol (338a) が好単離収率 (82%) で選択的に得られることが明らかとなった. (Table XIV)

Table XIV. Reduction of the cyclobutanone (313)



reagent	conditions		yield(%)	
	solvent	temp.	338a	338b
LiAl(O <i>t</i> -Bu) ₃ H	THF	-78°C-RT	8.6	88
NaBH ₄	THF-H ₂ O	RT	19	80
Li(<i>s</i> -Bu) ₃ BH	THF	-78°C	75	23
(<i>i</i> -Bu) ₂ AlH	CH ₂ Cl ₂	-78°C	74	22
(<i>i</i> -Bu) ₂ AlH	toluene	-78°C	82	17

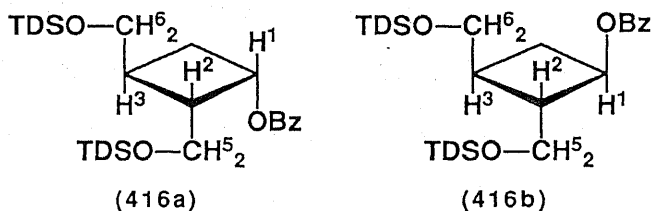
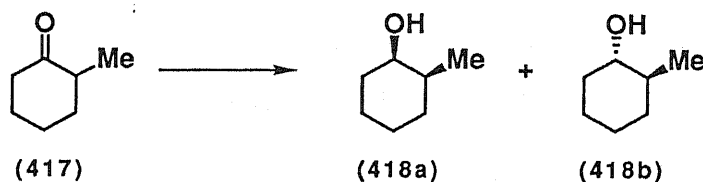


Chart 103

以上の, 還元剤の種類による立体選択性の変化は, 2-methylcyclohexanone (417) の還元における立体選択性¹⁶⁸⁻¹⁷³⁾と良く類似している. 2-Methylcyclohexanone (417) 還元を選択性は, 立体的に小さな還元剤 (LAH, lithium tri-*tert*-butoxyaluminumhydride, sodium borohydride, borane) の場合は, 1,2-*trans*-alcohol (418b) を優先して生成するのに対し, 立体的に嵩高い還元剤 (lithium tri-*sec*-butylborohydride, dicyclohexylborane) は, 1,2-*cis*-alcohol (418a) を選択的に生成する. (Table XV)

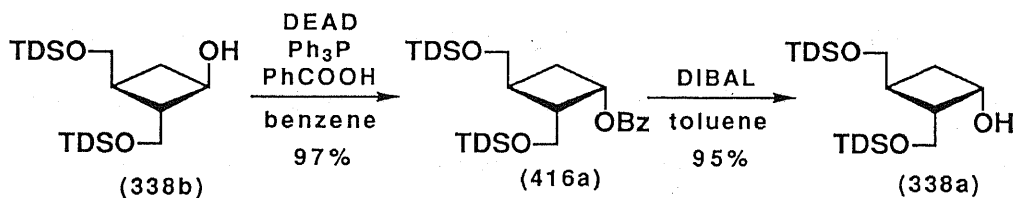
Table XV. Reduction of 2-methylcyclohexanone (417)



reagent	conditions		ratio(%)		ref.
	solvent	temp.(°C)	418a	418b	
LiAlH ₄	THF	0	24	76	170
LiAl(O <i>t</i> -Bu) ₃ H	THF	0	30	70	170
NaBH ₄	<i>i</i> -PrOH	0	31	69	171
Li(<i>s</i> -Bu) ₃ BH	THF	0	99.3	0.7	172
BH ₃	THF	0	26	74	173
<i>c</i> -Hex ₇ BH	diglyme	0	94	6	173

上記還元反応で得られる目的としない異性体 1,2-*trans* 体 (338b) は、1位水酸基の立体配置を反転させることができれば、目的とする 1,2-*cis*-alcohol 体 (338a) に変換することができると考えられる。そこで、水酸基の反転に良く用いられる Mitsunobu reaction¹⁷⁴⁾による ester 化の条件, triphenylphosphine-diethyl azodicarboxylate-benzoic acid, で *trans* 体 (338b) を処理したところ, 1,2-*cis*-benzoate (416a) が97%で得られた。この 1,2-*cis*-benzoate (416a) の benzoyl 基を DIBAL で還元的に除去することにより, 1,2-*cis*-alcohol (338a) が95%の収率で得られた。このように、望ましくない異性体 1,2-*trans* 体 (338b) を容易に高収率で目的とする 1,2-*cis*-alcohol 体 (338a) に変換することができた。

(Chart 104)



DEAD = diethyl azodicarboxylate

Chart 104

第4節 Carbocyclic oxetanocin A (12) 及び -G (13) の合成

第3節で得られた1,2-*cis*-cyclobutanol (338a)を塩化メチレン中 methanesulfonyl chloride 及び triethylamine で処理すると融点98-100°Cの対応する mesylate (339)が定量的に得られた。

この mesylate (339)をDMF中140°Cで水素化ナトリウム存在下 adenine (340)と反応させることにより、縮合体(341)が46%の収率で得られた。この縮合体(341)の silyl 基を塩酸/メタノールで脱保護することにより、光学的に純粋な carbocyclic oxetanocin A (12) [mp 159-161°C(MeOH-ether), $[\alpha]_D -45.7^\circ$ (c=1.00, pyridine)]が74%の収率で得られた。(Chart 105)

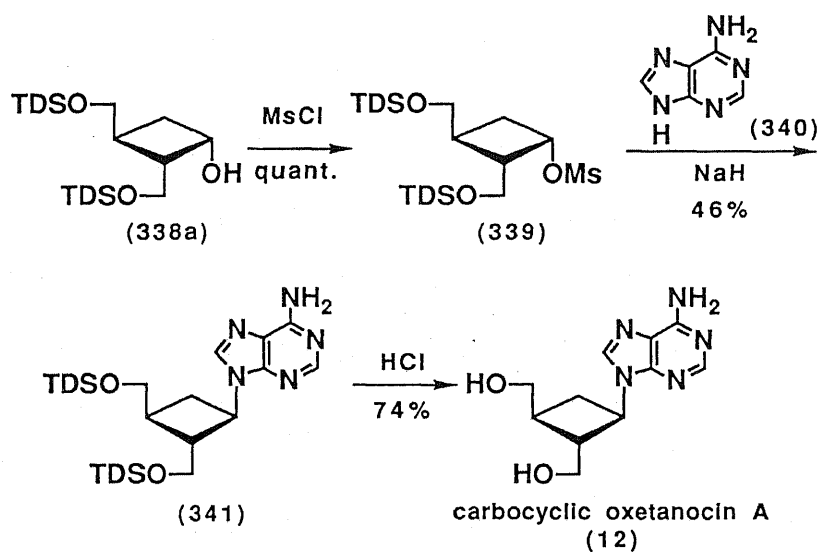


Chart 105

同様に、mesylate (339)をDMF中水素化リチウムを触媒として、2-amino-6-(2-methoxy)ethoxypurine¹⁷⁵⁾ (342)と縮合させ、縮合体(343)を収率30%で得た。この縮合体(343)を塩酸/メタノールで脱 silyl 化後、2N-塩酸で煮沸し 2-methoxyethoxy 基を切断することにより、光学的に純粋な carbocyclic oxetanocin G (13) [mp >250°C(dec.)(H₂O), $[\alpha]_D +25.4^\circ$ (c=1.01, 0.1N NaOH)]を79%の収率で得た。(Chart 106)

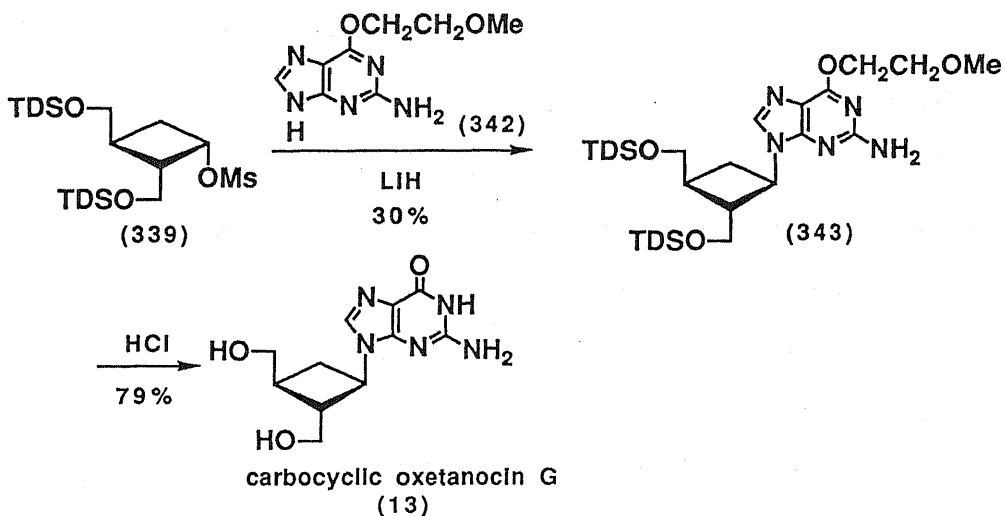


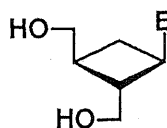
Chart 106

このようにして、エナンチオ選択的及びジアステロ選択的に carbocyclic oxetanocin 誘導体を合成することが出来た。

第5節 Carbocyclic oxetanocin A (12) 及び-G (13) の抗ウイルス作用

Carbocyclic oxetanocin A (12) 及び-G (13) の抗ウイルス作用を以下の表に示す。

Table XVI. Antiviral activity of carbocyclic oxetanocins



No.	B	IC ₅₀ (μg/ml)				
		HSV-1 ^a	HSV-2 ^a	HCMV ^a	HIV ^b	HBV ^c
12	A	8.0	7.5	12	0.03	0.024
13	G	0.23	0.05	0.4	0.3	0.86
ACV			0.1	6.8		47.0
GCV			0.30	0.6		2.2
AZT					0.0016	
Ara-A						8.5

a : Dr. Nishiyama; b : Prof. Hoshino; c : Prof. Matsubara

なお、抗HSV-1及びHSV-2作用は、日本化薬(株)総合研究所及び名古屋大学医学部西山助教授に、抗HCMV作用は、同じく西山助教授に、抗HIV作用は、群馬大学医学部星野教授に、抗HBV作用は大阪大学細胞工学センター松原教授に依頼した。

上記の表 (Table XVI) から明らかなように、carbocyclic oxetanocin G (13) は、HSV-1 及びHSV-2に対して非常に強い作用を示し、またHCMV、HIV 及びHBVに対しても強い効果を示した。また、carbocyclic oxetanocin A (12) は特に HIV 及びHBVに対して非常に強い作用を示した。

一般に、AIDS患者はHIV感染により免疫能が極度に低下するために、HSV やHCMV などの感染或いは再燃により非常に重篤な症状を示す。この点から、抗HIV、抗HSV並びに抗HCMV作用を合わせ持つ carbocyclic oxetanocin G (13) は理想的な薬物とすることができる。本化合物は、抗HSV、抗HCMV 或いは抗HIV薬として臨床効果が期待されている。^{14,135,137,176-179)}

第9章 結語

以上、著者は従来にない広いスペクトルを有し安全性に優れたヌクレオシド系抗ウイルス薬の開発を意図し研究を行なった。以下に、各章にて論述した要旨をまとめる。

1) 2-デオキシ核酸誘導体の合成には、これまで糖部分の原料としては天然由来の糖誘導体が用いられてきた。核酸誘導体の需要が増加するにつれ天然由来の原料が不足する場合もあり得るので、純合成的に 2-deoxyribose 誘導体を合成することを試み、3-hydroxy-4-pentenamide 誘導体を mCPBA で処理する、立体選択的酸化的 lactone 化反応 (oxylactonization 反応) の開発に成功した。本反応により 2-deoxyribose の合成原料である 2-deoxyribonolactone は工業的に合成可能になった。(第4章)

2) 従来困難であるとされていた、2-deoxyribose 誘導体の β -選択的なグリコシル化反応を、2-deoxyribose の3位水酸基の保護基として 2-methylsulfinyethyl 基を導入し、anomer 位のカチオンを α 側から隣接基効果にて安定化することにより、 β -選択的な C-グリコシル化反応を行なうことができることを発見した。(第5章)

3) 新たに発見された4員環を糖部分に有する核酸系抗生物質 oxetanocin A 光学活性体の全合成に初めて成功した。(第7章)

4) 抗ウイルス薬を目的として、oxetanocin 類の炭素環同族体の合成を行ない、エナンチオ選択的、かつジアステレオ選択的な carbocyclic oxetanocin 類の合成に成功した。このうち、carbocyclic oxetanocin Gは抗 HSV、抗 HCMV 或いは抗 HIV 薬として臨床効果が期待されている。(第8章)

謝辞

本研究を行なうに際し、終始御懇篤なる御指導を賜りました東京大学理学部名誉教授東京理科大学理学部教授向山光昭博士に衷心より謝意を表します。また、終始適切な御指導御鞭撻を賜りました東京大学理学部教授奈良坂紘一博士に深甚の謝意を表します。

本論文をまとめるにあたり、御便宜御助言を賜りました千葉大学薬学部教授石井永博士に深く感謝の意を表します。また、有益な御助言を賜りました岡山大学薬学部教授原山尚博士並びに千葉大学薬学部助教授石川勉博士に深く感謝致します。

本研究の遂行にあたり、有益な御助言御激励を賜りました三輪哲生博士、折山剛博士、山田徹博士、宇梶裕博士、林雄二郎博士を始めとする東京大学理学部有機化学第2講座の皆様へ深く感謝致します。また、本研究の共同研究者でもある窪田秀樹修士に重ねて深く感謝致します。

本研究を行なう機会を与えられ、また終始御激励を賜りました日本化薬株式会社専務取締役滝田智久博士に深甚の謝意を表します。

本研究に深いご理解と御激励を賜りました日本化薬株式会社医薬事業本部総合研究所吉田功一所長、創薬研究所所長嶋田信義博士、開発工業化研究所蔵重修二所長、合成新薬グループ長塩沢明博士に深く感謝いたします。

本研究の遂行にあたり、有益な御助言御激励を賜り、また共同研究者でもある日本化薬株式会社医薬事業本部総合研究所研究主幹加藤国基博士並びに研究主幹新妻節子博士に深く感謝いたします。また、本研究に御協力戴きました成田文研究員、菅原由香研究員を始めとする総合研究所合成新薬グループの皆様へ心から御礼申し上げます。

元素分析を行なって頂きました東京大学理学部有機分析室の皆様、元素分析並びにNMRを測定して頂きました日本化薬株式会社化学品研究所分析研究室並びに総合研究所分析センターの皆様へ深く感謝いたします。

抗ウイルス活性を測定して頂きました大阪大学細胞工学センター教授松原謙一博士、群馬大学医学部教授星野洪郎博士、名古屋大学医学部助教授西山幸廣博士、並びに日本化薬株式会社総合研究所の皆様へ深く感謝いたします。

実験の部

一般的事項

融点は、柳本製作所製微量融点測定器にて測定し、未補正。

IRは、日立製作所(株)製 260-30, 及び日本分光工業(株)製 A-202 にて測定した。

¹H-NMRは、日立製作所(株)製 R-24B (60 MHz), Varian 社製 EM-390 (90 MHz), Varian 社製 Gemini-200 (200 MHz), 及び日本電子(株)製 GX-400 (400 MHz) にて測定した。内部標準には、tetramethylsilane を用いた。シグナルは、singlet は s, doublet は d, triplet は t, quartet は q, quintet は quint, multiplet は m, broad は br, doublet of doublet は dd, doublet of doublet of doublet は ddd, triplet of doublet は td 等と表記した。

UVは、日立製作所(株)製 220A spectrophotometer を用い、石英セルにて測定した。

旋光度は、JMN DIP-181 polarimeter 及び Perkin-Elmer 社製 241 Polarimeter を用い、円筒型石英セルにて測定した。

HPLCは、島津製作所(株)製 LC-6A システムにて、カラムには μ Porasil P/N 27477 S/N 及び Resolve 5 μ -silica を用いて測定した。

GCは、日立製作所(株)製 ガスクロマトグラフ163型 にて、キャピラリカラム (OV-101, 25 m) を用いて測定した。

カラムクロマトグラフィー用シリカゲルには、和光純薬(株)製ワコーゲル C-200, Merck社製 Art.9385 Kieselgel 60 (230-400 mesh), 及び富士デヴィソン化学(株)製 BW-200 及び BW-300 を用いた。分取用TLCには、和光純薬(株)製ワコーゲル B-5Fを使用するか、またはMerck社製 Art.5715, 5717, 13895 silicagel 60 pre-coated を用いた。

反応に使用した, acetonitrile, N,N-dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), hexamethyl phosphoric triamide (HMPA), 塩化メチレン, 1,2-ジクロロエタン, 及び pyridine は calcium hydride から蒸留し, Molecular Sieves を加え保存したものを用いた。ベンゼン, トルエン, 及びヘキサンは, 金属ナトリウムから蒸留し, ナトリウムワイヤー上で保存したものを用いた。エーテル及びテトラヒドロフラン (THF) は,

用時 benzophenone-ketyl から蒸留するか，または lithium aluminum hydride (LAH) から蒸留し，ナトリウムワイヤー上で保存したものをを用いた．メタノール，エタノール，及び 2-メトキシエタノールは金属マグネシウム或いは金属ナトリウムから蒸留し，Molecular Sieves を加え保存したものをを用いた．

加水分解反応或いは含水溶媒を用いる反応以外の反応は，アルゴン雰囲気下で非水的に行なった．

第4章第2節に関する実験

Chart 18 に関する実験

5-Hydroxy-4-pentanamide (68): 75 % mCPBA (1.03 g, 4.5 mmol) のベンゼン (6 ml) 溶液に, N,N-dimethyl-4-pentenamide (67b) (143 mg, 1.1 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液を加え, 20-30°Cで3時間攪拌する. 反応液に酢酸エチルを加え沈澱物を溶解した後, triethylamineを加え溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で分離精製した後, 減圧蒸留し無色油状物質 (68) (55 mg, 42 %), bp 115-120°C (外温) /0.08 mmHg, を得た. IR (neat): 3420 (OH), 1765 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.80 (4H, m, 2- H_2 , 3- H_2), 3.42-4.10 (3H, m, 5- H_2 , OH), 4.66 (1H, m, 4-H).

4-Pentenoic acid (67a) の酸化反応: 75 % mCPBA (483 mg, 2.1 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液に, 4-pentenoic acid (67a) (140 mg, 1.4 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液を加え, 室温で攪拌する. 反応開始1週間後, 反応液のTLC上原料 (67a) が未だ残存することが観察された. 反応開始4週間後, 反応液のTLC上 lactone 体 (68) が主成績体として生成していることが観察された.

Chart 19 に関する実験

N,N-Dimethyl-3-hydroxy-4-pentenamide (71, $\text{R}^2=\text{Me}$): 文献⁸⁵⁾の方法に従い LDA (83 mmol) のTHF (150 ml) 溶液に, -78°Cで N,N-dimethylacetamide (6.53 g, 75 mmol) のTHF (15 ml) 溶液を徐々に加えた後, 同温で1時間攪拌する. この反応液に acrylaldehyde (5.05 g, 90 mmol) のTHF (10 ml) 溶液を加え, -78°Cで15分間攪拌する. 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 塩化メチレンで抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後, 減圧蒸留し, 無色油状物質 (71, $\text{R}^2=\text{Me}$) (8.80 g, 82 %), bp 84-88°C/0.35 mmHg, を得た. IR (neat): 3400 (OH), 1615 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (1H, dd, $J=7.8, 16.2$ Hz, 2-H), 2.59 (1H, dd, $J=4.0, 16.2$ Hz, 2-H), 2.98 (3H, s, NCH_3), 3.03 (3H, s, NCH_3), 4.25-4.70 (2H, m, 3-H, OH), 5.02-5.43 (2H, m, 5-

H₂), 5.90 (1H, ddd, $J=5.5, 10.0, 16.5$ Hz, 4-H).

N,N-Dimethyl-3-benzyloxy-4-pentenamide (72b): N,N-Dimethyl-3-hydroxy-4-pentenamide (71, R²=Me) (900 mg, 6.3 mmol) のDMF (15 ml) 溶液に, 水浴中 55 % sodium hydride (330 mg, 7.6 mmol) を加え, 15分間攪拌した後に benzyl bromide (1.3 g, 7.6 mmol) のDMF (5 ml) 溶液を加え, 同温で2時間攪拌する. 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1, v/v) で精製し, 無色油状物質 (72b) (64 mg, 6 %) を得た. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (1H, dd, $J=5.4, 14.4$ Hz, 2-H), 2.68 (1H, dd, $J=7.6, 14.4$ Hz, 2-H), 2.83 (6H, s, N(CH₃)₂), 4.17 (1H, m, 3-H), 4.21 (1H, d, $J=11.6$ Hz, OCH₂Ph x1/2), 4.47 (1H, d, $J=11.6$ Hz, OCH₂Ph x1/2), 4.93-6.10 (3H, m, vinyl H), 7.15 (5H, br s, arom. H).

N,N-Dimethyl-3-methoxymethoxy-4-pentenamide (72c): N,N-Dimethyl-3-hydroxy-4-pentenamide (71, R²=Me) (716 mg, 5.0 mmol) 及 び⁸ diisopropylethylamine (969 mg, 7.5 mmol) の塩化メチレン (6 ml) 溶液に, methoxymethyl chloride (604 mg, 7.5 mmol) を加え, 室温で終夜攪拌する. 反応液に水を加え, 塩化メチレンで抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2, v/v) で精製した後, 減圧蒸留し, 無色油状物質 (72c) (850 mg, 91 %), bp 95-100°C (外温) /0.2 mmHg, を得た. IR (neat): 1645 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33 (1H, dd, $J=5.0, 14.4$ Hz, 2-H), 2.68 (1H, m, 2-H), 2.88 (3H, s, NCH₃), 2.98 (3H, s, NCH₃), 3.25 (3H, s, OCH₃), 4.51 (1H, m, 3-H), 4.53 (2H, s, OCH₂O), 4.94-5.99 (3H, m, vinyl H).

N,N-Dimethyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-pentenamide (72d): N,N-Dimethyl-3-hydroxy-4-pentenamide (71, R²=Me) (1.00 g, 7.0 mmol), triethylamine (1.06 g, 10.5 mmol), 及び DMAP (触媒量) のDMF (14 ml) 溶液に, 氷冷下 *t*-butyldimethylsilyl chloride (1.27 g, 8.4 mmol) のDMF (4 ml) 溶液を加え, 室温で3時間攪拌する. 反応液に 0.2 M リン酸緩衝

液 (pH 7) を加え、エーテルで抽出する。抽出液は水洗した後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) で精製した後、減圧蒸留し、無色油状物質 (72d) (1.77 g, 98 %), bp 110-120°C (外温) /0.15 mmHg, を得た。IR (neat): 1650 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.79 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.05-2.70 (2H, m, 2- H_2), 2.83 (3H, s, NCH_3), 2.94 (3H, s, NCH_3), 4.55 (1H, m, 3-H), 4.77-5.33 (2H, m, 5- H_2), 5.80 (1H, ddd, $J=5.6, 10.0, 16.5$ Hz, 4-H).

N,N-Diisopropyl-3-hydroxy-4-pentenamide (72a): LDA (55 mmol) の THF (100 ml) 溶液に、 -78°C で N,N-diisopropylacetamide (7.16 g, 50 mmol) の THF (10 ml) 溶液を徐々に加えた後、同温で1時間攪拌する。この反応液に acrylaldehyde (3.36 g, 60 mmol) の THF (5 ml) 溶液を加え、 -78°C で15分間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) で精製した後、減圧蒸留し、無色油状物質 (72a) (8.21 g, 82 %), bp 101-102°C/0.8 mmHg, を得た。IR (neat): 3420 (OH), 1625 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J=6.8$ Hz, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (6H, d, $J=6.8$ Hz, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 2.33 (1H, dd, $J=8.3, 16.0$ Hz, 2-H), 2.55 (1H, dd, $J=3.3, 16.0$ Hz, 2-H), 3.22-4.17 (2H, m, NCH_2), 4.32-4.70 (2H, m, 3-H, OH), 5.00-5.42 (2H, m, 5- H_2), 5.88 (1H, ddd, $J=5.4, 10.0, 17.0$ Hz, 4-H).

N,N-Diisopropyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-pentenamide (72e): N,N-Diisopropyl-3-hydroxy-4-pentenamide (72a) (1.99 g, 10 mmol), triethylamine (1.52 g, 15 mmol), 及び DMAP (触媒量) の DMF (25 ml) 溶液に、氷冷下 *t*-butyldimethylsilyl chloride (1.81 g, 12 mmol) の DMF (5 ml) 溶液を加え、室温で3時間攪拌する。反応液に 0.2M リン酸緩衝液 (pH 7) (100 ml) を加え、エーテルで抽出する。抽出液は水洗した後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1, v/v) で精製した後, 減圧蒸留し, 無色油状物質 (72e) (3.02 g, 96 %), bp 122°C/0.4 mmHg, を得た. *Anal. Calcd* C₁₇H₃₅NO₂Si: C, 65.12; H, 11.25; N, 4.47. Found: C, 64.59; H, 11.52; N, 4.52. IR (neat): 1640 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.07 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.19 (6H, d, *J*=6.5 Hz, CHC(CH₃)₂), 1.34 (6H, d, *J*=6.5 Hz, CHC(CH₃)₂), 2.32 (1H, dd, *J*=6.0, 14.5 Hz, 2-H), 2.62 (1H, dd, *J*=6.8, 14.5 Hz, 2-H), 3.37-4.20 (2H, m, NCH x2), 4.73 (1H, br q, *J*=6.5 Hz, 3-H), 4.91-5.34 (2H, m, 5-H₂), 5.90 (1H, ddd, *J*=5.5, 10.0, 16.5 Hz, 4-H).

Table II に関する実験

2-Deoxy-DL-erythro-pentono-1,4-lactone (73a) 及び 2-deoxy-DL-threo-pentono-1,4-lactone (74a) 及びこれらの diacetate: 70 % mCPBA (549 mg, 2.23 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液に, N,N-diisopropyl-3-hydroxy-4-pentenamide (72a) (111 mg, 0.56 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液を加え, 20-30°Cで5時間攪拌する. 懸濁反応液に塩化メチレンを加え溶解し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で分離精製し, 2種の lactone の混合物を無色油状物質 (65.1 mg, 88 %) として得た. ¹H-NMR(CDCl₃-CD₃OD) δ: 2.00-3.00 (2H, m, 2-H₂), 3.60 (ca.4/3H, d, *J*=2.4 Hz, 5-H₂), 3.79 (ca.2/3H, d, *J*=4.4 Hz, 5-H₂), 4.10-4.70 (2H, overlapped with solvent peak, 3-H, 4-H).

さらに, 本混合物及びDMAP(触媒量) の pyridine (1 ml) 溶液に, acetic anhydride (0.53 ml, 5.6 mmol) を加え, 室温で終夜攪拌する. 反応溶媒を減圧下溜去した後, トルエンを加え再び溶媒を減圧下溜去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1, v/v) で分離精製し, 2種の lactone diacetate の混合物を無色油状物質 (78.4 mg, 65 %) として得た. 本混合物はGC (OV-101, 25m, 150°C) において, 9.08分及び9.30分に計2本のピークを示し, その面積比は2.6:1であった. IR (neat): 1790 (C=O), 1740 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96 (6H, s, CH₃ x2), 2.20-3.20 (2H, m, 2-H₂), 4.20-4.30 (2H, m, 5-H₂), 4.55 (1H, m, 4-H), 5.03-5.25 (ca.2/3H, m, 3-H), 5.25-5.60 (ca.1/3H, m, 3-H).

3-O-Benzyl-2-deoxy-DL-erythro-pentono-1,4-lactone (73b) 及び 3-O-benzyl-2-deoxy-DL-threo-pentono-1,4-lactone (74b): 75 % mCPBA (252 mg, 1.1 mmol) のベンゼン (1 ml) 溶液に, N,N-dimethyl-3-benzyloxy-4-pentenamide (72b) (64 mg, 0.27 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液を加え, 20-30°Cで2日間攪拌する. 反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液及び10 % 炭酸カリウム水溶液を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:酢酸エチル=4:1, v/v) 次いで分取用TLC (酢酸エチル) で分離精製し, 無色油状物質 (73b) (28.9 mg, 47 %) 及び無色油状物質 (74b) (13.9 mg, 23 %) を得た.

3-O-Benzyl-2-deoxy-DL-erythro-pentono-1,4-lactone (73b): IR (CH₂Cl₂): 3620 (OH), 1780 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.13-3.05 (3H, m, 2-H₂, OH), 3.53 (1H, dd, J=3.8, 12.0 Hz, 5-H), 3.77 (1H, dd, J=2.0, 12.0 Hz, 5-H), 3.97-4.34 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.37 (2H, s, OCH₂Ph), 7.16 (5H, br s, arom. H).

3-O-Benzyl-2-deoxy-DL-threo-pentono-1,4-lactone (74b): IR (CH₂Cl₂): 3600 (OH), 1785 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.07 (1H, br s, OH), 2.25-2.96 (2H, m, 2-H₂), 3.83 (2H, d, J=4.8 Hz, 5-H₂), 3.97-4.87 (4H, m, 3-H, 4-H, OCH₂Ph), 7.18 (5H, br s, arom. H).

3-O-Methoxymethyl-2-deoxy-DL-erythro-pentono-1,4-lactone (73c) 及び 3-O-methoxymethyl-2-deoxy-DL-threo-pentono-1,4-lactone (74c): 75 % mCPBA (492 mg, 2.14 mmol) のベンゼン (3 ml) 溶液に, N,N-dimethyl-3-methoxymethoxy-4-pentenamide (72c) (100 mg, 0.53 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液を加え, 20-30°Cで3日間攪拌する. 反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液及び10 % 炭酸カリウム水溶液を加え, 塩化メチレンで抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で分離精製し, 無色油状物質 (73c) (33.0 mg, 35 %) 及び無色油状物質 (74c) (17.7 mg, 19 %) を得た.

3-O-Methoxymethyl-2-deoxy-DL-erythro-pentono-1,4-lactone (73c): IR (neat): 3450 (OH), 1780 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (1H, dd, J=4.0, 18.0 Hz, 2-H), 2.87 (1H, dd,

$J=6.0, 18.0$ Hz, 2-H), 3.13 (1H, br s, OH), 3.23 (3H, s, OCH₃), 3.53-3.98 (2H, m, 5-H₂), 4.10-4.63 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.53 (2H, s, OCH₂O).

3-O-Methoxymethyl-2-deoxy-DL-*threo*-pentono-1,4-lactone (74c): IR (neat): 3450 (OH), 1780 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.39 (1H, br s, OH), 2.61 (2H, d, $J=4.2$ Hz, 2-H₂), 3.25 (3H, s, OCH₃), 3.53-3.98 (2H, m, 5-H₂), 4.20-4.63 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.51 (2H, s, OCH₂O).

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2-deoxy-DL-*erythro*-pentono-1,4-lactone [73d (=73e)] 及び 3-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-DL-*threo*-pentono-1,4-lactone [74d (=74e)] from N,N-dimethyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-pentenamide (72d): 70 % mCPBA (247 mg, 1.00 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液に, N,N-dimethyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-pentenamide (72d) (129 mg, 0.5 mmol) のベンゼン (1 ml) 溶液を加え, 室温で5時間攪拌する. 反応液にエーテルを加え溶解し, 10 % 炭酸カリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1-1:1, v/v) で分離精製し, 原料 (72d) (62.5 mg, 48%) を回収するほかに, 無色結晶性物質 [73d (=73e)] (48.6 mg, 39 %), mp 54-55°C (hexane), 及び無色結晶性物質 [74d (=74e)] (11.4 mg, 9 %), mp 99-100°C (cyclohexane), を得た.

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2-deoxy-DL-*erythro*-pentono-1,4-lactone [73d (=73e)]: *Anal.* Calcd C₁₁H₂₂O₄Si: C, 53.62; H, 9.00. Found: C, 53.46; H, 9.23. IR (CH₂Cl₂): 3620 (OH), 1785 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.09 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.78 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.28 (1H, dd, $J=4.0, 16.5$ Hz, 2-H), 2.57 (1H, br s, OH), 2.78 (1H, dd, $J=6.5, 16.5$ Hz, 2-H), 3.53-3.82 (2H, m, 5-H₂), 4.07-4.56 (2H, m, 3-H, 4-H).

3-O-*t*-Butyl-dimethylsilyl-2-deoxy-DL-*threo*-pentono-1,4-lactone [74d (=74e)]: *Anal.* Calcd C₁₁H₂₂O₄Si: C, 53.62; H, 9.00. Found: C, 53.37; H, 8.93. IR (CH₂Cl₂): 3620 (OH), 1785 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.09 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.37 (1H, br s, OH), 2.40 (1H, dd, $J=3.0, 17.5$ Hz, 2-H), 2.74 (1H, dd, $J=5.7, 17.5$ Hz, 2-H), 3.58-4.07

(2H, m, 5-H₂), 4.34-4.70 (2H, m, 3-H, 4-H).

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2-deoxy-DL-*erythro*-pentono-1,4-lactone [73e (=73d)] 及び 3-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-DL-*threo*-pentono-1,4-lactone [74e (=74d)] from N,N-diisopropyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-pentenamide (72e): 70 % mCPBA (478 mg, 1.94 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液に, N,N-diisopropyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-pentenamide (72e) (152 mg, 0.48 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液を加え, 20-30°Cで終夜攪拌する. 反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液及び10%炭酸カリウム水溶液を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は10%炭酸カリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1-1:1, v/v) で分離精製し, 無色結晶性物質 [73e (=73d)] (87.6 mg, 73 %) 及び無色結晶性物質 [74e (=74d)] (20.7 mg, 17 %) を得た.

Chart 21 に関する実験

2-Deoxy-DL-*erythro*-pentono-1,4-lactone (73a) (from 73b): 3-O-Benzyl-2-deoxy-DL-*erythro*-pentono-1,4-lactone (73b) (28 mg, 0.13 mmol), 5 % Pd/C (6mg), 及び酢酸 (2滴) のエタノール (1 ml) 溶液を, 水素雰囲気下80°Cで6時間攪拌する. 反応液は触媒を濾去した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1, v/v) で精製し, 無色油状物質 (73a) (16.6 mg, 100 %) を得た. IR (neat): 3400 (OH), 1765 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ: 2.27 (1H, dd, *J*=3.5, 17.5 Hz, 2-H), 2.83 (1H, dd, *J*=7.0, 17.5 Hz, 2-H), 3.62 (2H, d, *J*=2.4 Hz, 5-H₂), 4.15-4.40 (2H, m, 3-H, 4-H). 本化合物のIR 及び NMR は標品⁷³⁾に一致した.

2-Deoxy-DL-*erythro*-pentono-1,4-lactone (73a) (from 73e): 3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2-deoxy-DL-*erythro*-pentono-1,4-lactone (73e) (370 mg, 1.5 mmol) を酢酸-水 (3:1, v/v) (12 ml) に溶解し80°Cで5時間攪拌する. 反応液は減圧下溶媒を溜去した後, トルエンを加え再び溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1, v/v) で分離精製し, 無色油状物質 (73a) (175.6 mg, 89 %) を得た. 本化合

物のIR及びNMRは標品⁷³⁾に一致した。

2-Deoxy-DL-threo-pentono-1,4-lactone (74a) (from 74e): 3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2-deoxy-DL-threo-pentono-1,4-lactone (74e) (37 mg, 0.15 mmol) を酢酸-水 (3:1, v/v) (2 ml) に溶解し80°Cで10時間攪拌する。反応液は減圧下溶媒を溜去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1, v/v) で分離精製し、無色油状物質 (74a) (10.5 mg, 53 %) を得た。IR (neat): 3400 (OH), 1770 (C=O) cm^{-1} . ¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ : 2.40 (1H, dd, $J=2.5, 17.5$ Hz, 2-H), 2.73 (1H, dd, $J=5.5, 17.5$ Hz, 2-H), 3.79 (2H, d, $J=4.4$ Hz, 5-H₂), 4.18-4.67 (2H, m, 3-H, 4-H).

Chart 22 に関する実験

(E)-N,N-Dimethyl-3-hydroxy-4-hexenamide (78): LDA (33 mmol) のTHF (60 ml) 溶液に、-78°CでN,N-dimethylacetamide (2.61 g, 30 mmol) のTHF (6 ml) 溶液を徐々に加えた後、同温で1時間攪拌する。この反応液に crotonaldehyde (2.52 g, 36 mmol) のTHF (6 ml) 溶液を加え、-78°Cで30分間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後、減圧蒸留し、無色油状物質 (78) (4.03 g, 86 %), bp 98.5-100°C/0.5 mmHg, を得た。IR (neat): 3400 (OH), 1620 (C=O) cm^{-1} . ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.63 (3H, d, $J=4.6$ Hz, CHCH₃), 2.45 (2H, br d, $J=5.4$ Hz, 2-H₂), 2.86 (3H, s, NCH₃), 2.90 (3H, s, NCH₃), 4.38 (1H, m, 3-H), 4.38 (1H, s, OH), 5.16-5.95 (2H, m, vinyl H).

(E)-N,N-Dimethyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-hexenamide (79a): (E)-N,N-Dimethyl-3-hydroxy-4-hexenamide (78) (1.57 g, 10 mmol), triethylamine (1.46 g, 14.4 mmol), 及び DMAP (触媒量) のDMF (25 ml) 溶液に、氷冷下 *t*-butyldimethylsilyl chloride (1.81 g, 12 mmol) のDMF (5 ml) 溶液を加え、室温で2時間攪拌する。反応液に0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7) を加え、エーテルで抽出する。抽出液は水洗した後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) で精製した後, 減圧蒸留し, 無色油状物質 (79a) (2.21 g, 82 %), bp 125-130°C (外温) /0.3 mmHg, を得た. Anal. Calcd C₁₄H₂₉NO₂Si: C, 61.93; H, 10.77; N, 5.16. Found: C, 61.61; H, 11.00; N, 5.01. IR (neat): 1650 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.02 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.87 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.64 (3H, d, J=5.0 Hz, CHCH₃), 2.22 (1H, dd, J=5.0, 13.5 Hz, 2-H), 2.63 (1H, dd, J=8.0, 13.5 Hz, 2-H), 2.88 (3H, s, NCH₃), 2.98 (3H, s, NCH₃), 4.53 (1H, m, 3-H), 5.13-5.82 (2H, m, vinyl H).

N,N-Dimethyl-3-hydroxy-4-hexynamide (81): LDA (33 mmol) の THF (60 ml) 溶液に, -78 °C で N,N-dimethylacetamide (2.61 g, 30 mmol) の THF (6 ml) 溶液を徐々に加えた後, 同温で1時間攪拌する. この反応液に 2-butyral (2.45 g, 36 mmol) の THF (6 ml) 溶液を加え, -78°Cで30分間攪拌する. 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 塩化メチレンで抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル) で精製した後, 減圧蒸留し, 無色油状物質 (81) (3.95 g, 85 %), bp 125-126°C/0.7 mmHg, を得た. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (3H, s, CCH₃), 2.62 (2H, br d, J=5.8 Hz, 2-H₂), 2.87 (3H, s, NCH₃), 2.93 (3H, s, NCH₃), 4.10-4.80 (2H, m, 3-H, OH).

(Z)-N,N-Dimethyl-3-hydroxy-4-hexenamamide (82): N,N-Dimethyl-3-hydroxy-4-hexynamide (81) (776 mg, 5 mmol), 5 % Pd/BaSO₄ (20mg), 及 び⁸ quinoline (20mg) のメタノール (10 ml) 溶液を, 水素雰囲気下室温で30分間攪拌する. 反応液は触媒を濾去した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後, 減圧蒸留し, 無色油状物質 (82) (743 mg, 95 %), bp 115-120°C (外温) /0.4 mmHg, を得た. IR (neat): 3400 (OH), 1620 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (3H, d, J=5.1 Hz, CHCH₃), 2.33 (2H, d, J=6.2 Hz, 2-H₂), 2.84 (3H, s, NCH₃), 2.86 (3H, s, NCH₃), 4.25 (1H, br d, J=3.0 Hz, OH), 4.67 (1H, m, 3-H), 4.93-5.73 (2H, m, vinyl H).

(Z)-N,N-Dimethyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-hexenamamide (79b): (Z)-N,N-Dimethyl-3-

hydroxy-4-hexenamamide (82) (472 mg, 3.0 mmol), triethylamine (437 mg, 4.3 mmol), 及び DMAP (触媒量) の DMF (7.5 ml) 溶液に, 氷冷下 *t*-butyldimethylsilyl chloride (543 mg, 3.6 mmol) の DMF (1.5 ml) 溶液を加え, 室温で2時間攪拌する. 反応液に 0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7) を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は水洗した後飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) で精製した後, 減圧蒸留し, 無色油状物質 (79b) (740 mg, 91 %), bp 120°C (外温) /0.1 mmHg, を得た. *Anal.* Calcd C₁₄H₂₉NO₂Si: C, 61.93; H, 10.77; N, 5.16. Found: C, 61.77; H, 11.07; N, 5.02. IR (neat): 1650 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.02 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.81 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.60 (3H, d, *J*=5.5 Hz, CHCH₃), 2.15 (1H, dd, *J*=4.8, 14.0 Hz, 2-H), 2.63 (1H, dd, *J*=8.0, 14.0 Hz, 2-H), 2.86 (3H, s, NCH₃), 2.98 (3H, s, NCH₃), 4.90 (1H, m, 3-H), 5.10-5.55 (2H, m, vinyl H).

Table III に関する実験

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2,6-dideoxy-DL-ribo-hexono-1,4-lactone (83a) 及び 3-O-*t*-butyldimethylsilyl-2,6-dideoxy-DL-arabino-hexono-1,4-lactone (84a): 75 % mCPBA (556 mg, 2.4 mmol) のベンゼン (3 ml) 溶液に, (*E*)-*N,N*-dimethyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-hexenamamide (79a) (164 mg, 0.60 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液を加え, 20-30°Cで1時間攪拌する. 反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液及び10 % 炭酸カリウム水溶液を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は 10 % 炭酸カリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) 次いで分取用TLC (ヘキサン:酢酸エチル=1:1, v/v) で分離精製し, 無色油状物質 (83a) (99.1 mg, 63 %), bp 150-160°C (外温) /2 mmHg, 及び無色結晶性物質 (84a) (25.5 mg, 16 %), mp 88.5-90.5°C (cyclohexane), を得た.

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2,6-dideoxy-DL-ribo-hexono-1,4-lactone (83a): *Anal.* Calcd

$C_{12}H_{24}O_4Si$: C, 55.34; H, 9.29. Found: C, 55.04; H, 9.51. IR (CH_2Cl_2): 3610 (OH), 1780 (C=O) cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.10 (6H, s, $Si(CH_3)_2$), 0.76 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1.10 (3H, d, $J=6.0$ Hz, $CHCH_3$), 2.18 (1H, dd, $J=3.0, 17.5$ Hz, 2-H), 2.77 (1H, dd, $J=6.5, 17.5$ Hz, 2-H), 2.80 (1H, br s, OH), 3.57-4.13 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.44 (1H, m, 5-H).

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2,6-dideoxy-DL-*arabino*-hexono-1,4-lactone (84a): *Anal.* Calcd $C_{12}H_{24}O_4Si$: C, 55.34; H, 9.29. Found: C, 55.04; H, 9.29. IR (CH_2Cl_2): 3610 (OH), 1780 (C=O) cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.13 (6H, s, $Si(CH_3)_2$), 0.93 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1.35 (3H, d, $J=6.0$ Hz, $CHCH_3$), 2.23 (1H, br d, $J=4.5$ Hz, OH), 2.45 (1H, dd, $J=3.0, 17.5$ Hz, 2-H), 2.75 (1H, dd, $J=5.7, 17.5$ Hz, 2-H), 3.93-4.19 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.69 (1H, m, 5-H).

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2,6-dideoxy-DL-*lyxo*-hexono-1,4-lactone (83b) 及び 3-O-*t*-butyldimethylsilyl-2,6-dideoxy-DL-*xylo*-hexono-1,4-lactone (84b): 75 % mCPBA (492 mg, 2.1 mmol) のベンゼン (3 ml) 溶液に, (*Z*)-*N,N*-dimethyl-3-*t*-butyldimethylsilyloxy-4-hexenamamide (79b) (145 mg, 0.53 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液を加え, 20-30°Cで終夜攪拌する. 反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液及び10%炭酸カリウム水溶液を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は10%炭酸カリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) 次いで分取用TLC (ヘキサン:酢酸エチル=1:1, v/v) で分離精製し, 無色油状物質 (83b) (46.1 mg, 33%), bp 130-135°C (外温) /1.2 mmHg, 及び無色結晶性物質 (84b) (41.2 mg, 30%), mp 82-83.5°C (cyclohexane), を得た.

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2,6-dideoxy-DL-*lyxo*-hexono-1,4-lactone (83b): *Anal.* Calcd $C_{12}H_{24}O_4Si$: C, 55.34; H, 9.29. Found: C, 55.26; H, 9.56. IR (CH_2Cl_2): 3480 (OH), 1775 (C=O) cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.09 (6H, s, $Si(CH_3)_2$), 0.77 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1.19 (3H, d, $J=6.0$ Hz, $CHCH_3$), 2.22 (1H, dd, $J=4.0, 17.5$ Hz, 2-H), 2.37 (1H, br s, OH), 2.78 (1H, dd, $J=7.0, 17.5$ Hz, 2-H), 3.43-4.13 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.41 (1H, m, 5-H).

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2,6-dideoxy-DL-xylo-hexono-1,4-lactone (84b): *Anal.* Calcd C₁₂H₂₄O₄Si: C, 55.34; H, 9.29. Found: C, 55.24; H, 9.53. IR (CH₂Cl₂): 3580 (OH), 1785 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.12 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.25 (3H, d, *J*=6.2 Hz, CHCH₃), 2.47 (1H, dd, *J*=3.3, 17.5 Hz, 2-H), 2.65 (1H, br s, OH), 2.77 (1H, dd, *J*=6.2, 17.5 Hz, 3-H), 3.97-4.32 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.56 (1H, m, 5-H).

第5章第2節に関する実験

3-O-Substituted 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-D-ribofuranoses (193a-h) は全て α -、及び β -anomer の混合物として合成した。但し、合成中間体のうち anomer の分離が可能な化合物に関しては、一部を取り、分離精製して機器分析を行なった。

Chart 40 に関する実験

Methyl 5-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-D-*erythro*-pentofuranoside (188): Methyl 2-deoxy-D-*erythro*-pentofuranoside^{113a)} (187) (7.41 g, 50 mmol), triethylamine (6.37 g, 63 mmol), DMAP (触媒量), 及びDMF (10 ml) の塩化メチレン溶液 (100 ml) に, *t*-butyldimethylsilyl chloride (7.91 g, 52 mmol) を 0°C で加えた後に, 室温で一晩攪拌する。反応混合物にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, 塩化メチレンで抽出する。抽出液は水, 及び飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3, v/v) で精製し無色油状物質(188) (10.81 g, 82 %) を得た。

α -anomer: *Anal.* Calcd C₁₂H₂₆O₄Si: C, 54.92; H, 9.99. Found: C, 54.76; H, 10.13. IR (neat): 3400 (OH) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.05 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.73-2.43 (2H, m, 2-H₂), 2.93 (1H, d, *J*=10.5 Hz, OH), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.47-3.93 (2H, m, 5-H₂), 3.93-4.43 (2H, m, 3-H, 4-H), 5.07 (1H, dd, *J*=1.5, 4.0 Hz, 1-H). [α]_D²⁵ -87.1° (c=0.982, CHCl₃).

β -anomer: *Anal.* Calcd C₁₂H₂₆O₄Si: C, 54.92; H, 9.99. Found: C, 54.66; H, 10.07. IR (neat): 3400 (OH) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.08 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.83-2.37 (2H, m, 2-H₂), 2.50 (1H, br s, OH), 3.35 (3H, s, OCH₃), 3.47-4.37 (3H, m, 4-H, 5-H₂), 4.43 (1H, m, 3-H), 5.07 (1H, dd, *J*=3.5, 5.5 Hz, 1-H). [α]_D^{24.7} +85.8° (c=1.053, CHCl₃).

Methyl 5-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-3-O-ethyloxalyl-D-*erythro*-pentofuranoside (188a): Methyl 5-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-D-*erythro*-pentofuranoside (188) (2.62 g, 10 mmol), triethylamine (1.46 g, 14 mmol), 及びDMAP (触媒量) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に,

ethyl oxalyl chloride (1.64 g, 12 mmol) の塩化メチレン溶液 (4 ml) を 0°C で加えた後に、同温で 10 分間攪拌する。反応液にメタノールを加えしばらく室温で攪拌した後、水を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5, v/v) で精製し無色油状物質 (188a) (2.90 g, 80 %) を得た。IR (neat): 1765 (C=O), 1740 (C=O) cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.36 (3H, t, $J=7.3$ Hz, CH_2CH_3), 1.85-3.07 (2H, m, 2- H_2), 3.36 (3H, s, OCH_3), 3.67-3.92 (2H, m, 5- H_2), 4.18 (1H, m, 4-H), 4.34 (2H, t, $J=7.3$ Hz, OCH_2CH_3), 5.08 (1H, m, 1-H), 5.23 (1H, m, 3-H)。

Methyl 3,5-bis[O-(*t*-butyldimethylsilyl)]-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside (189): Methyl 2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside^{113a)} (187) (14.82 g, 100 mmol), triethylamine (37 ml, 265 mmol), DMAP (触媒量), 及び DMF (20 ml) の塩化メチレン溶液 (200 ml) に, *t*-butyldimethylsilyl chloride (33.16 g, 220 mmol) を 0°C で加えた後に, 室温で一晩攪拌する。反応混合物にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, エーテルで抽出する。抽出液は水, 及び飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:20, v/v) で精製し無色油状物質 (189) (32.9 g, 87 %) を得た。IR (neat): 2950, 1480, 1260, 1120, 840, 780 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.08 (12H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2 \times 2$), 0.88 (18H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3 \times 2$), 1.53-2.65 (2H, m, 2- H_2), 3.33 (1/3 \times 3H, s, OCH_3), 3.36 (2/3 \times 3H, s, OCH_3), 3.50-4.10 (3H, m, 4-H, 5- H_2), 4.36 (1H, m, 3-H), 5.02 (1H, m, 1-H)。

Methyl 3-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside (190): Methyl 3,5-bis[O-(*t*-butyldimethylsilyl)]-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside (189) (25.6 g, 68 mmol) 及び PPTS (1.58 g, 6.3 mmol) のメタノール (80 ml) 溶液を室温で 1 日攪拌する。反応液に炭酸ナトリウム溶液を加えた後, 溶媒を溜去し, 塩化メチレンで抽出する。抽出液は水洗後, 飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5-1:1, v/v) で分離精製し, 原料 (189) (8.5 g, 33 %) を回収する他に, 無色油状物質 (190) (9.75 g, 55 %) を得た.

α -anomer: IR (neat): 3400 (OH) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.73 (1H, ddd, $J=3.0, 6.0, 13.5$ Hz, 2-H), 2.27 (1H, ddd, $J=5.5, 8.0, 13.5$ Hz, 2-H), 2.37 (1H, s, OH), 3.27 (3H, s, OCH_3), 3.33-3.87 (3H, m, 3-H, 5- H_2), 4.13 (1H, dt, $J_d=8.0$ Hz, $J_t=6.0$ Hz, 4-H), 4.83 (1H, dd, $J=3.0, 5.5$ Hz, 1-H).

β -anomer: IR (neat): 3400 (OH) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.07 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.67-2.23 (2H, m, 2- H_2), 2.30 (1H, t, $J=6.0$ Hz, OH), 3.28 (3H, s, OCH_3), 3.33-3.67 (2H, m, 5- H_2), 3.80 (1H, m, 3-H), 4.38 (1H, dt, $J_d=4.0$ Hz, $J_t=6.0$ Hz, 4-H), 4.92 (1H, dd, $J=2.5, 4.5$ Hz, 1-H).

Chart 41-1 の実験

Methyl 5-O-benzyl-3-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside (191):

Methyl 3-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside (190) (6.778 g, 25.8 mmol) 及び NaI (3.87 g, 25.8 mmol) の THF (80 ml) 溶液に *n*-BuLi/hexane (17 ml, 25.8 mmol) を -78°C で徐々に加えた後, 同温にて15分間攪拌する. 反応液に HMPA (9 ml, 52 mmol) を加えた後, benzyl bromide (5.3 g, 31 mmol) の THF (15 ml) 溶液を加え, 徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌する. 反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は水, 及び飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:30-1:10, v/v) で精製し無色油状物質 (191) (8.237 g, 90 %) を得た. IR (neat): 2900, 1470, 1360, 1260, 1100, 840, 780, 700 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50-2.62 (2H, m, 2- H_2), 3.27 (1/2 x 3H, s, OCH_3), 3.33 (1/2 x 3H, s, OCH_3), 3.40-3.66 (2H, m, 5- H_2), 3.70-4.45 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.51 (2H, s, OCH_2Ph), 4.95 (1H, m, 1-H), 7.22 (5H, br s, arom. H).

Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside (192): Methyl 5-O-benzyl-3-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside (191) (3.91 g, 11 mmol)のメタノール-水 (10:3, v/v) (50 ml) に ammonium fluoride (4.1 g, 110 mmol) を加え, 50°Cで約3時間加熱する. 反応液は減圧下濃縮した後に, 塩化メチレンで抽出する. 抽出液は飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1, v/v) で精製し, 無色油状物質 (192) (2.58 g, 98 %) を得た. IR (neat): 3450 (OH) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.14 (2H, m, 2-H₂), 2.73 (1H, m, OH), 3.27 (2/5 x 3H, s, OCH₃), 3.35 (3/5 x 3H, s, OCH₃), 3.30-3.60 (2H, m, 5-H₂), 3.60-4.30 (2H; m, 3-H, 4-H), 4.44 (2H, br s, OCH₂Ph), 4.87 (1H, m, 1-H), 7.26 (5H, br s, arom. H).

Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-pyridylmethyl)-D-erythro-pentofuranoside N-oxide: Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside (192) (480 mg, 2 mmol), sodium iodide (750 mg, 5 mmol), 及び *t*-butanol (296 mg, 4 mmol) のTHF (7 ml) 懸濁液に 60 % sodium hydride (240 mg, 6 mmol) を加え, 室温で1時間攪拌する. 反応液に 2-(chloromethyl)pyridine N-oxide hydrochloride (558 mg, 3 mmol) を加え, 室温で12時間攪拌する. 反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, 混合溶媒 (エーテル:エタノール=20:1, v/v) で抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン:メタノール=5:3:1, v/v/v) で精製し, 無色油状物質 (624 mg, 90 %) を得た. IR (neat): 2920, 1500, 1435, 1360, 1250, 1100, 1050, 860, 770, 740, 700 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.33 (2H, m, 2-H₂), 3.25 (2/5 x 3H, s, OCH₃), 3.33 (3/5 x 3H, s, OCH₃), 3.40-3.70 (2H, m, 5-H₂), 3.90-4.45 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.50 (2H, s, OCH₂Ph), 4.69 (2H, s, OCH₂Py), 5.03 (1H, m, 1-H), 6.95-7.70 (8H, m, arom. H), 8.06 (1H, m, arom. H).

1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-pyridylmethyl)-D-erythro-pentofuranose N-oxide (193e): Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-pyridylmethyl)-D-erythro-pentofuranoside N-oxide

(578 mg, 1.7 mmol) の THF (12 ml) 溶液に水 (6 ml) 及び Dowex 50-X8 (6 ml) を加え、50°C で 3 時間攪拌する。反応終了後、不溶物を濾去した後、濾液はエタノール及びベンゼンで共沸する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=2:5:1, v/v/v) で精製し 1-hydroxy 体を無色油状物として得た。

上記化合物 (123 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、pyridine (0.1 ml, 1.2 mmol) 及び DMAP (触媒量) を加え 0°C に冷却する。反応液に acetic anhydride (42 μ l, 0.45 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応液は濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=3:5:1, v/v/v) で精製し、無色油状物 (133 mg, 21%) を得た。IR (neat): 1730 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (2/3 x 3H, s, COCH_3), 2.00 (1/3 x 3H, s, COCH_3), 2.10-2.50 (2H, m, 2-H₂), 3.40-3.70 (2H, m, 5-H₂), 4.10-4.60 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.53 (2H, s, OCH_2Ph), 4.73 (2H, s, OCH_2Py), 6.31 (1H, m, 1-H), 6.90-7.60 (8H, m, arom. H), 8.18 (1H, m, arom. H).

上記方法に準じ以下の化合物を合成した。

1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-methoxyethoxy)methyl-D-erythro-pentofuranose

(193b): IR (neat): 1740 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91 (2/3 x 3H, s, COCH_3), 2.00 (1/3 x 3H, s, COCH_3), 3.10-3.38 (2H, m, 2-H₂), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.35-3.80 (6H, m, 5-H₂, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.95-4.95 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.50 (2H, s, OCH_2Ph), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 6.20 (1H, m, 1-H), 7.22 (5H, s, arom. H).

1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-methylthiomethyl-D-erythro-pentofuranose (193c): IR

(neat): 1750 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (2/3 x 3H, s, COCH_3), 2.01 (1/3 x 3H, s, COCH_3), 2.05 (3H, s, SCH_3), 2.10-2.50 (2H, m, 2-H₂), 3.45-3.65 (2H, m, 5-H₂), 4.00-4.49 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.52 (2H, s, OCH_2Ph), 4.58 (2H, s, OCH_2S), 6.29 (1H, m, 1-H), 7.28 (5H, s, arom. H).

1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-methylsulfinylmethyl-D-erythro-pentofuranose (193d):

IR (neat): 1740 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95 (2/3 x 3H, s, COCH_3), 2.03 (1/3 x 3H,

s, COCH₃), 2.15-2.60 (5H, m, 2-H₂, S(O)CH₃), 3.25-3.80 (2H, m, 5-H₂), 4.00-4.70 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.42 (2H, s, OCH₂Ph), 4.51 (2H, s, OCH₂S(O)), 6.28 (1H, m, 1-H), 7.28 (5H, s, arom. H).

Methyl 3,5-O-dibenzyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside: *t*-Butanol (965 mg, 13 mmol) 及び NaI (触媒量) の THF (12 ml) 溶液に, 0°C で *n*-BuLi/hexane (8.2 ml, 12.4 mmol) を徐々に加えた後, 同温にて15分間攪拌する. 反応液に HMPA (9 ml, 52 mmol) 及び methyl 2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside^{113a)} (187) (915 mg, 6.2 mmol) を加え5分間攪拌した後, benzyl bromide (8.2 ml, 12.4 mmol) の THF (4 ml) 溶液を加え, 室温で2時間攪拌する. 反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は水, 及び飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10-1:5, v/v) で精製し無色油状物質 (1.330 g, 66 %) を得た. IR (neat): 2920, 1500, 1460, 1370 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.95-2.22 (2H, m, 2-H₂), 3.22 (3H, s, OCH₃), 3.30-3.70 (2H, m, 5-H₂), 4.10-4.33 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.50 (2H, s, OCH₂Ph), 4.55 (2H, s, OCH₂Ph), 5.00 (1H, m, 1-H), 7.23 (10H, br s, arom. H).

1-O-Acetyl-3,5-O-dibenzyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranose (193a): Methyl 3,5-O-dibenzyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranoside (915 mg, 3.0 mmol) の THF (12 ml) 溶液に水 (6 ml) 及び Dowex 50-X8 (6 ml) を加え, 50°C で26時間攪拌する. 反応終了後, 不溶物を濾去した後, 濾液は塩化メチレンで抽出する. 抽出液に triethylamine を加えた後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) で精製し1-hydroxy 体を無色油状物 (653 mg, 75%) として得た.

上記 1-hydroxy 体 (650 mg, 2.1 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に, pyridine (506 mg, 6.4 mmol) 及び DMAP (触媒量) を加え 0°C に冷却する. 反応液に acetic anhydride (322 mg, 3.2 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を加え, 室温で一晩攪拌する. 反応液

は濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4, v/v) で精製し, 無色油状物 (733 mg, 99 %) を得た. IR (neat): 1740 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (2/3 x 3H, s, COCH_3), 1.92 (1/3 x 3H, s, COCH_3), 2.00-2.30 (2H, m, 2- H_2), 3.33-3.55 (2H, m, 2- H_2), 3.90-4.37 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.40 (2H, s, OCH_2Ph), 4.45 (2H, s, OCH_2Ph), 6.26 (1H, m, 1-H), 7.24 (10H, s, arom. H).

Chart 41-2 に関する実験

Methyl 5-O-*t*-Butyldimethylsilyl-2-deoxy-3-O-(diethylcarbamoyl)methyl-D-*erythro*-pentofuranoside (194): Methyl 5-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-D-*erythro*-pentofuranoside (188) (17.92 g, 68.3 mmol) 及び NaI (10.2 g, 68 mmol) の THF (200 ml) 溶液に *n*-BuLi/hexane (45 ml, 68.2 mmol) を -78°C で徐々に加えた後, 同温にて30分間攪拌する. 反応液に HMPA (23.8 ml, 136 mmol) 及び *N,N*-diethyl-1-bromoacetamide (11.6 ml, 81.9 mmol) を加え, 徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌する. 反応液に diethylamine (5 ml) を加え, 1時間攪拌した後, リン酸緩衝液 (pH 7) を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は水, 及び飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3-2:1, v/v) で精製し無色油状物質 (194) (23.22 g, 91 %) を得た.

α -anomer: Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 57.56; H, 9.93; N, 3.73. Found: C, 57.31; H, 10.01; N, 3.73. IR (neat): 1650 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.13 (6H, br t, $J=7.0$ Hz, CH_2CH_2 x2), 2.00-2.20 (2H, m, 2- H_2), 3.32 (4H, q, $J=7.0$ Hz, NCH_2CH_3 x2), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.53-3.75 (2H, m, 5- H_2), 3.90-4.23 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.10 (2H, s, OCH_2CO), 4.97 (1H, dd, $J=2.8, 4.0$ Hz, 1-H). $[\alpha]_D^{25} +73.6^\circ$ ($c=1.09, \text{CHCl}_3$).

β -anomer: Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 57.56; H, 9.93; N, 3.73. Found: C, 57.32; H, 9.78; N, 3.76. IR (neat): 1650 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.16 (6H, br t, $J=7.0$ Hz, CH_2CH_2 x2), 2.05-2.33 (2H, m, 2- H_2), 3.05-3.80

(6H, m, 5-H₂, NCH₂CH₃ x2), 3.26 (3H, s, OCH₃), 3.80-4.28 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.09 (2H, s, OCH₂CO), 5.03 (1H, t, J=4.2 Hz, 1-H). $[\alpha]_D^{26} -58.6^\circ$ (c=0.517, CHCl₃).

Methyl 2-deoxy-3-O-(diethylcarbamoyl)methyl-D-erythro-pentofuranoside (195): Methyl 5-O-*t*-butyldimethylsilyl-2-deoxy-3-O-(diethylcarbamoyl)methyl-D-erythro-pentofuranoside (194) (1.88 g, 5.0 mmol) の THF (5 ml) 溶液に, 1 M tetrabutylammonium fluoride/THF (6 ml, 6 mmol) を加え, 室温で5時間攪拌する. 反応液は減圧下溶媒を溜去した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=30:1-20:1, v/v) で精製し, 無色油状物質 (195) (1.26 g, 96 %) を得た.

α -anomer: IR (neat): 3400 (OH), 1630 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95-1.40 (6H, m, CH₂CH₃ x2), 1.80-2.40 (2H, m, 2-H₂), 3.10-4.15 (9H, m, 3-H, 4-H, 5-H₂, OH, NCH₂CH₃ x2), 3.30 (3H, s, OCH₃), 4.07 (2H, s, OCH₂CO), 4.90 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz, 1-H). $[\alpha]_D^{26} +161.9^\circ$ (c=1.461, CHCl₃).

β -anomer: IR (neat): 3400 (OH), 1630 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (6H, br t, J=7.0 Hz, CH₂CH₃ x2), 1.90-2.23 (2H, m, 2-H₂), 2.70 (1H, br, OH), 3.10-3.80 (6H, m, 5-H₂, NCH₂CH₃ x2), 3.25 (3H, s, OCH₃), 3.80-4.30 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.07 (2H, s, OCH₂CO), 4.93 (1H, dd, J=2.5, 4.7 Hz, 1-H). $[\alpha]_D^{26} -33.9^\circ$ (c=0.577, CHCl₃).

Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(diethylcarbamoyl)methyl-D-erythro-pentofuranoside (196): Methyl 2-deoxy-3-O-(diethylcarbamoyl)methyl-D-erythro-pentofuranoside (195) (1.20 g, 4.6 mmol) 及び ¹⁸NaI (0.69 g, 4.6 mmol) の THF (15 ml) 溶液に *n*-BuLi/hexane (3.0 ml, 4.5 mmol) を -78°C で徐々に加えた後, 同温にて15分間攪拌する. 反応液に HMPA (1.7 ml, 9.8 mmol) を加えた後, benzyl bromide (0.94 g, 5.5 mmol) の THF (3 ml) 溶液を加え, 徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌する. 反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, エーテルで抽出する. 抽出液は水, 及び飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1-1:0, v/v) で精製し無色油状物質 (196) (1.40 g, 87 %) を得た.

α -anomer: *Anal.* Calcd $C_{19}H_{29}NO_5$: C, 64.94; H, 8.32; N, 3.99. Found: C, 64.65; H, 8.50; N, 3.90. IR (neat): 1650 (C=O) cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10 (6H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2CH_3 x2), 1.80-2.70 (2H, m, 2- H_2), 3.05-3.70 (4H, m, NCH_2CH_3 x2), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.60 (2H, d, $J=6.0$ Hz, 5- H_2), 3.87-4.43 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.10 (2H, s, OCH_2CO), 4.54 (2H, s, OCH_2Ph), 5.03 (1H, dd, $J=2.2, 4.7$ Hz, 1-H), 7.26 (5H, s, arom. H). $[\alpha]_D^{24.5} +90.6^\circ$ ($c=0.980, CHCl_3$).

β -anomer: *Anal.* Calcd $C_{19}H_{29}NO_5$: C, 64.94; H, 8.32; N, 3.99. Found: C, 64.78; H, 8.55; N, 3.76. IR (neat): 1650 (C=O) cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10 (6H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2CH_3 x2), 2.00-2.35 (2H, m, 2- H_2), 2.90-3.60 (6H, m, 5- H_2, NCH_2CH_3 x2), 3.28 (3H, s, OCH_3), 3.96-4.40 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.07 (2H, s, OCH_2CO), 4.52 (2H, s, OCH_2Ph), 5.02 (1H, t, $J=3.8$ Hz, 1-H), 7.26 (5H, s, arom. H). $[\alpha]_D^{26} -57.0^\circ$ ($c=0.965, CHCl_3$).

Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-hydroxy)ethyl-D-erythro-pentofuranoside (197): 文献¹⁸⁰の方法に従い, methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(diethylcarbamoyl)methyl-D-erythro-pentofuranoside (196) (6.06g 17.2 mmol), *t*-BuOK (12.76 g, 114 mmol), 及び水 (0.62 ml, 34 mmol) の THF (170 ml) 懸濁液を室温で激しく攪拌する. 反応液に水を加え, 混合物をエーテルで洗浄した後に, 水層を 2 M $KHSO_4$ 水溶液で酸性にした後, エーテルで5回抽出する. エーテル抽出液は, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した後, 溶媒を溜去し粗カルボン酸を得た.

Lithium aluminum hydride (653 mg, 17.2 mmol) の THF (52 ml) 懸濁液に上記粗カルボン酸の THF (10 ml) 溶液を $0^\circ C$ で滴下した後, 室温で一晩攪拌する. 反応液に注意深く酢酸エチルを加え, 続いて 30 % Rochelle salt 水溶液を加えた後, 混合物をエーテルで抽出する. エーテル抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1-1:0, v/v) で精製し, 無色油状物質 (197) (4.15 g, 85 %) を得た.

α -anomer: IR (neat): 3450 (OH) cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.90-2.25 (2H, m, 2- H_2), 2.53

(1H, br, OH), 3.20-4.40 (8H, m, 3-H, 4-H, 5-H₂, OCH₂CH₂O), 3.36 (3H, s, OCH₃), 4.52 (2H, s, OCH₂Ph), 5.03 (1H, m, 1-H), 7.25 (5H, s, arom. H). $[\alpha]_D^{25} +94.6^\circ$ (c=2.16, CHCl₃).

β -anomer: IR (neat): 3450 (OH) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00-2.30 (2H, m, 2-H₂), 2.55 (1H, br, OH), 3.26 (3H, s, OCH₃), 3.30-3.80 (6H, m, 5-H₂, OCH₂CH₂O), 3.80-4.30 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.52 (2H, s, OCH₂Ph), 5.02 (1H, dd, $J=2.6, 4.6$ Hz, 1-H), 7.27 (5H, s, arom. H). $[\alpha]_D^{22} -49.8^\circ$ (c=0.765, CHCl₃).

Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylthio)ethyl]-D-erythro-pentofuranoside (198,

R=Me): Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-hydroxy)ethyl-D-erythro-pentofuranoside (197)

(2.30 g, 8.2 mmol) 及び triethylamine (1.5 g, 14.7 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に methanesulfonyl chloride (1.4 g, 12.2 mmol) を 0°C で徐々に加え、同温で 30 分間攪拌する。反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加えた後、エーテルで抽出する。エーテル抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を溜去し、粗 mesyl 体を得た。

Dimethyl disulfide (1.62 ml, 18 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に sodium borohydride (680 mg, 18 mmol) を 0°C で加え、しばらく攪拌した後、上記粗 mesyl 体を加え、室温で一晩攪拌する。反応液は溶媒を溜去した後、氷を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3, v/v) で精製し、無色油状物質 (198, R=Me) (1.71 g, 91 %) を得た。

α -anomer: Anal. Calcd C₁₆H₂₄O₄S: C, 61.51; H, 7.74. Found: C, 61.41; H, 7.84. IR (neat): 2900, 1445, 1360, 1200, 1100, 730, 690 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.95 (3H, s, SCH₃), 1.60-2.10 (2H, m, 2-H₂), 2.48 (2H, t, $J=7.0$ Hz, OCH₂CH₂S), 3.23 (3H, s, OCH₃), 3.30-4.16 (6H, m, 3-H, 4-H, 5-H₂, OCH₂CH₂S), 4.45 (2H, s, OCH₂Ph), 4.91 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz, 1-H), 7.27 (5H, s, arom. H). $[\alpha]_D^{29} +106.7^\circ$ (c=0.588, CHCl₃).

β -anomer: Anal. Calcd C₁₆H₂₄O₄S: C, 61.51; H, 7.74. Found: C, 61.51; H, 7.78. IR (neat): 2900, 1445, 1360, 1200, 1100, 730, 690 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.07 (3H, s, SCH₃), 1.70-

2.30 (2H, m, 2-H₂), 2.60 (2H, t, $J=7.0$ Hz, OCH₂CH₂S), 3.26 (3H, s, OCH₃), 3.35-3.73 (4H, m, 5-H₂, OCH₂CH₂S), 3.80-4.30 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.52 (2H, s, OCH₂Ph), 5.00 (1H, dd, $J=2.4, 4.4$ Hz, 1-H), 7.25 (5H, s, arom. H). $[\alpha]_D^{29} -43.9^\circ$ ($c=1.154$, CHCl₃).

Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfinyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranoside: Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylthio)ethyl]-D-erythro-pentofuranoside (198, R=Me) (367 mg, 1.17 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に sodium metaperiodate (265 mg, 1.23 mmol) 及び水 (0.5 ml) を加え, 室温で一晩攪拌する. 析出した無機物を濾去した後, 濾液に塩化メチレンを加え, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン:メタノール=5:3:1, v/v/v) で精製し, 無色油状物質 (384 mg, 100 %) を得た.

α -anomer: IR (neat): 2900, 1450, 1360, 1100, 1050, 740, 700 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00-2.50 (2H, m, 2-H₂), 2.55 (3H, s, S(O)CH₃), 2.80-3.10 (2H, m, OCH₂CH₂S(O)), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.50-3.70 (2H, m, 5-H₂), 3.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz, OCH₂CH₂S(O)), 3.95-4.40 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.60 (2H, s, OCH₂Ph), 5.05 (1H, dd, $J=2.0, 5.0$ Hz, 1-H), 7.30 (5H, s, arom. H).

β -anomer: IR (neat): 2900, 1450, 1360, 1100, 1050, 740, 700 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.40 (2H, m, 2-H₂), 2.55 (3H, s, S(O)CH₃), 2.70-3.10 (2H, m, OCH₂CH₂S(O)), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.40-3.70 (2H, m, 5-H₂), 3.80 (2H, t, $J=7.6$ Hz, OCH₂CH₂S(O)), 3.97-4.35 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.53 (2H, s, OCH₂Ph), 5.01 (1H, dd, $J=3.0, 4.6$ Hz, 1-H), 7.26 (5H, s, arom. H).

1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfinyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranose (193h): Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfinyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranoside (1.47 g, 4.5 mmol) のTHF (8 ml) 溶液に水 (4 ml) 及び Dowex 50-X8 (10 ml) を加え, 45°C で5時間攪拌する. 反応終了後, 不溶物を濾去した後, 濾液は塩化メチレンで抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する.

残渣の塩化メチレン (10 ml) 溶液に, pyridine (0.36 ml, 4.5 mmol) 及び DMAP (67 mg, 0.5 mmol) を加え 0°C に冷却する. 反応液に acetic anhydride (0.64 ml, 6.8 mmol) を加え, 室温で1時間攪拌する. 反応液は濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン:メタノール=5:3:1, v/v/v) で精製し, 無色油状物 (193h) (1.30 g, 81 %) を得た. IR (neat): 1735 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (2/3 x 3H, s, COCH_3), 2.02 (1/3 x 3H, s, COCH_3), 2.10-2.45 (2H, m, 2- H_2), 2.55 (2/3 x 3H, s, S(O)CH_3), 2.58 (1/3 x 3H, s, S(O)CH_3), 2.70-3.00 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}$), 3.51 (2H, d, $J=5.0$ Hz, 5- H_2), 3.82 (2H, t, $J=5.5$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}$), 3.93-4.37 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.52 (2H, br s, OCH_2Ph), 6.23 (1H, m, 1-H), 7.26 (5H, s, arom. H).

上記方法に準じ以下の化合物を合成した.

1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylthio)ethyl]-D-erythro-pentofuranose (193f): IR (neat): 1740 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95 (2/3 x 3H, s, COCH_3), 2.03 (1/3 x 3H, s, COCH_3), 2.15-2.60 (5H, m, 2- H_2 , SCH_3), 3.25-3.80 (2H, m, 5- H_2), 4.00-4.70 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.42 (2H, s, OCH_2S), 4.51 (2H, s, OCH_2Ph), 6.29 (1H, m, 1-H), 7.28 (5H, s, arom. H).

1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-*t*-butylthio)ethyl]-D-erythro-pentofuranose (193g): IR (neat): 1750 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.80 (2/3 x 3H, s, COCH_3), 1.90 (1/3 x 3H, s, COCH_3), 1.98-2.30 (2H, m, 2- H_2), 2.55 (2H, t, $J=7.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.30-3.60 (4H, m, 5- H_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.80-4.40 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.43 (2H, s, OCH_2Ph), 6.20 (1H, m, 1-H), 7.20 (5H, s, arom. H).

1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranose (193i): IR (neat): 1740 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94 (2/3 x 3H, s, COCH_3), 2.00 (1/3 x 3H, s, COCH_3), 2.10-2.40 (2H, m, 2- H_2), 2.85 (2/3 x 3H, s, SO_2CH_3), 2.96 (1/3 x 3H, s, SO_2CH_3), 3.00-3.30 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.40-3.65 (2H, m, 5- H_2), 3.70-4.40 (4H, m, 3-H, 4-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.53 (2H, s, OCH_2Ph), 6.29 (1H, m, 1-H), 7.30 (5H, s, arom. H).

第5章第3節に関する実験

Table VII に関する実験

2-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-(2-methoxyethoxy)methyl-D-erythro-pentofuranosyl]-1-

phenylethanone (200b) (TrClO₄ as a catalyst): Triphenylmethylperchlorate (TrClO₄) (3.5 mg, 0.01 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液に, -78°Cで 1-O-acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-methoxyethoxy)methyl-D-erythro-pentofuranose (193b) (80.5 mg, 0.23 mmol) 及び 1-trimethylsilyloxy-1-phenylethylene (199a) (47 mg, 0.24 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液を徐々に加え, 同温で30分間攪拌する. 反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, 塩化メチレンで抽出する. 抽出液は飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣は分取用TLC (エーテル:ヘキサン=2:1, v/v) で精製し無色油状物質 (200b) (75.1 mg, 80 %) を得た. IR (neat): 1680 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (1/4 x 1H, ddd, J=6.1, 9.6, 13.5 Hz, 2-H), 1.82 (3/4 x 1H, ddd, J=4.4, 5.8, 13.5 Hz, 2-H), 2.28 (1/4 x 1H, ddd, J=1.9, 5.5, 13.5 Hz, 2-H), 2.52 (3/4 x 1H, td, Jt=6.3 Hz, Jd=13.5 Hz, 2-H), 2.89-3.80 (8H, m, 5-H₂, OCH₂CH₂O, CHCH₂CO), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.80-4.40 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.52 (2H, s, OCH₂Ph), 4.74 (1H, m, 1-H), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 7.29 (5H, br s, arom. H), 7.30-7.65 (3H, m, arom. H), 7.80-8.00 (2H, m, arom. H).

2-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-(2-methoxyethoxy)methyl-D-erythro-pentofuranosyl]-1-

phenylethanone (200b) (SnCl₄ as a catalyst): 1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-methoxyethoxy)methyl-D-erythro-pentofuranose (193b) (120 mg, 0.35 mmol) 及び 1-trimethylsilyloxy-1-phenylethylene (199a) (67 mg, 0.36 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に, -78°Cで 0.31 M SnCl₄/CH₂Cl₂ (1.24 ml, 0.38 mmol) を徐々に加え, 同温で30分間攪拌する. 反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, 塩化メチレンで抽出する. 抽出液は飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣は分取用TLC (エーテル:ヘキサン=2:1, v/v) で精製し無色油状物質 (200b) (116.4 mg, 83 %) を得た.

上記方法に準じ以下の化合物を合成した. (収率及びα:β比はTable VII 参照)

2-(3,5-O-Dibenzyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranosyl)-1-phenylethanone (200a): IR (neat): 1680 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71 (1/5 x 1H, ddd, $J=6.3, 10.1, 13.2$ Hz, 2-H), 1.87 (4/5 x 1H, ddd, $J=4.1, 5.5, 13.3$ Hz, 2-H), 2.35 (1/5 x 1H, ddd, $J=1.8, 5.4, 13.2$ Hz, 2-H), 2.46 (4/5 x 1H, td, $J_t=6.8$ Hz, $J_d=13.3$ Hz, 2-H), 3.00-3.62 (4H, m, 5-H₂, CHCH_2CO), 3.96-4.30 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.42 (2H, s, OCH_2Ph), 4.48 (2H, s, OCH_2Ph), 4.73 (1H, m, 1-H), 7.22 (10H, br s, arom. H), 7.30-7.50 (3H, m, arom. H), 7.90-8.00 (2H, m, arom. H).

2-(5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-methylthiomethyl-D-erythro-pentofuranosyl)-1-phenylethanone (200c): IR (neat): 1680 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73 (0.15 x 1H, ddd, $J=6.3, 9.9, 13.2$ Hz, 2-H), 1.80 (0.85 x 1H, ddd, $J=4.4, 5.5, 13.2$ Hz, 2-H), 2.27 (0.15 x 1H, ddd, $J=1.4, 5.5, 13.2$ Hz, 2-H), 2.51 (0.85 x 1H, td, $J_t=6.6$ Hz, $J_d=13.2$ Hz, 2-H), 2.05 (3H, s, SCH_3), 2.80-3.63 (4H, m, 5-H₂, CHCH_2CO), 3.90-4.83 (3H, m, 1-H, 3-H, 4-H), 4.50 (2H, s, OCH_2Ph), 4.53 (2H, s, OCH_2S), 7.28 (5H, br s, arom. H), 7.30-7.50 (3H, m, arom. H), 7.70-7.95 (2H, m, arom. H).

2-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-(2-pyridyl)methyl-D-erythro-pentofuranosyl]-1-phenylethanone N-oxide (200e): IR (neat): 1680 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77 (1/2 x 1H, ddd, $J=6.6, 10.5, 13.4$ Hz, 2-H), 1.90 (1/2 x 1H, ddd, $J=3.9, 5.2, 13.4$ Hz, 2-H), 2.40 (1/2 x 1H, dd, $J=5.0, 13.4$ Hz, 2-H), 2.56 (1/2 x 1H, td, $J_t=7.1$ Hz, $J_d=13.4$ Hz, 2-H), 2.80-3.70 (4H, m, 5-H₂, CHCH_2CO), 4.00-4.83 (3H, m, 1-H, 3-H, 4-H), 4.48 (2H, s, OCH_2Ph), 4.71 (2H, s, OCH_2Py), 7.25 (11H, m, arom. H), 7.70-7.95 (2H, m, arom. H), 8.10 (1H, m, arom. H).

2-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylthio)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-1-phenylethanone (200f): IR (neat): 1680 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (2/5 x 1H, ddd, $J=6.4, 10.1, 13.3$ Hz, 2-H), 1.83 (3/5 x 1H, ddd, $J=3.7, 5.3, 13.3$ Hz, 2-H), 1.95 (2/5 x 3H, s, SCH_3), 1.99 (3/5 x 3H, s, SCH_3), 2.27 (2/5 x 1H, dd, $J=4.8, 13.3$ Hz, 2-H), 2.45 (3/5 x 1H, td, $J_t=6.6$ Hz, $J_d=13.3$ Hz, 2-H), 2.51 (2H, t, $J=6.6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.90-4.85 (9H, m, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H₂, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, CHCH_2CO), 4.43 (2H, s, OCH_2Ph), 7.27 (5H, br s, arom.

H), 7.30-7.60 (3H, m, arom. H), 7.80-8.00 (2H, m, arom. H).

2-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-*t*-butylthio)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-1-phenyl-ethanone (200g): IR (neat): 1680 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (2/3 x 9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.29 (1/3 x 9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.69 (1/3 x 1H, ddd, $J=6.4, 10.1, 13.3$ Hz, 2-H), 1.84 (2/3 x 1H, ddd, $J=4.0, 5.3, 13.3$ Hz, 2-H), 2.28 (1/3 x 1H, dd, $J=5.3, 13.3$ Hz, 2-H), 2.43 (2/3 x 1H, td, $J_t=6.7$ Hz, $J_d=13.3$ Hz, 2-H), 2.63 (2H, t, $J=7.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.90-3.70 (6H, m, 5- H_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, CHCH_2CO), 3.75-4.24 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.45 (2H, s, OCH_2Ph), 4.60 (1H, m, 1-H), 7.18 (5H, br s, arom. H), 7.20-7.50 (3H, m, arom. H), 7.62-7.93 (2H, m, arom. H).

2-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-1-phenyl-ethanone (200i): IR (neat): 1680 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.50 (2H, m, 2-H), 2.89 (1/2 x 3H, s, SO_2CH_3), 2.96 (1/2 x 3H, s, SO_2CH_3), 3.00-3.26 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, CHCH_2CO), 3.40-3.58 (2H, m, 5- H_2), 3.77-4.44 (4H, m, 3-H, 4-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.53 (2H, s, OCH_2Ph), 4.70 (1H, m, 1-H), 7.25-7.65 (8H, m, arom. H), 7.90-8.10 (2H, m, arom. H).

2-(5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-methylsulfonylmethyl-D-erythro-pentofuranosyl)-1-phenyl-ethanone (200d'): 上記方法に準じ得られた (収率 53 %) 2-(5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-methylsulfinylmethyl-D-erythro-pentofuranosyl)-1-phenylethanone (200d) (136 mg, 0.40 mmol) のメタノール (1 ml) 溶液に, 室温で 2.8 M 過酸化水素水 (5 ml, 14 mmol) 及び ammonium molybdate (VI) tetrahydrate [$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$] (触媒量) を加え室温で一晩攪拌する. 反応液に水を加え, 無機物を濾去した後, エーテルで抽出する. エーテル抽出液は飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣は分取用 TLC (酢酸エチル:ヘキサン=3:2, v/v) で精製し無色油状物質 (200d') (114.6 mg, 80 %) を得た. IR (neat): 1680 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (1/2 x 1H, ddd, $J=6.4, 10.1, 13.3$ Hz, 2-H), 1.92 (1/2 x 1H, ddd, $J=4.3, 5.3, 13.3$ Hz, 2-H), 2.38 (1/2 x 1H, dd, $J=5.9, 13.3$ Hz, 2-H), 2.58 (1/2 x 1H, td, $J_t=6.7$ Hz, $J_d=13.3$ Hz, 2-H), 2.84 (1/2 x 3H, s, SO_2CH_3), 2.88 (1/2 x 3H, s, SO_2CH_3), 3.00-3.67 (4H, m, 5- H_2 , CHCH_2CO), 3.90-4.77

(3H, m, 1-H, 3-H, 4-H,), 4.43 (2H, s, OCH₂Ph), 4.55 (2H, s, OCH₂S), 7.20 (5H, br s, arom. H), 7.26-7.60 (3H, m, arom. H), 7.70-8.00 (2H, m, arom. H).

2-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-1-phenylethanone (200h): 上記化合物 (200d) の酸化反応と同様に反応を行なった。IR (neat): 1680 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.50 (2H, m, 2-H), 2.89 (1/3 x 3H, s, SO₂CH₃), 2.96 (2/3 x 3H, s, SO₂CH₃), 3.00-3.26 (4H, m, OCH₂CH₂S, CHCH₂CO), 3.40-3.58 (2H, m, 5-H₂), 3.77-4.44 (4H, m, 3-H, 4-H, OCH₂CH₂S), 4.53 (2H, s, OCH₂Ph), 4.70 (1H, m, 1-H), 7.25-7.65 (8H, m, arom. H), 7.90-8.10 (2H, m, arom. H).

Table VIII に関する実験

Table VII の実験と同様に行なった。収率及びα:β比はTable VIII 参照

第5章第4節に関する実験

Table IX に関する実験

Benzyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranosylacetate

(204c): 1-O-Acetyl-5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfinyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranose (193h) (188 mg, 0.53 mmol) 及び 1-benzyloxy-1-(*t*-butyldimethylsilyloxy)ethylene (199c) (177 mg, 0.67 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に, -78°C で TMSOTf (178 mg, 0.80 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を徐々に加え, 同温で12時間攪拌する. 反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, 塩化メチレンで抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン:メタノール=5:3:1, v/v/v) で精製した後, 得られたC-グリコシドをメタノール (10 ml) に溶解し, 10% 過酸化水素水 (10 ml) 及び ammonium molybdate (VI) tetrahydrate (100 mg, 0.08 mmol) を用いて, 室温で酸化する. 反応液は塩化メチレンで抽出した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1, v/v) で精製し, 異性体の混合物として無色油状物質 (204c) (220 mg, 86%) ($\alpha:\beta=9:91$) を得た. IR (neat): $1730\text{ (C=O)}\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (9/10 x 1H, ddd, $J=6.4, 10.1, 13.4\text{ Hz}$, 2-H), 1.78 (1/10 x 1H, m, 2-H), 2.13 (9/10 x 1H, dd, $J=5.2, 13.4\text{ Hz}$, 2-H), 2.39 (1/10 x 1H, td, $J_t=6.8, J_d=13.4\text{ Hz}$, 2-H), 2.57 (1H, dd, $J=6.5, 15.8\text{ Hz}$, CHCH_2CO x1/2), 2.72 (1H, dd, $J=6.5, 15.8\text{ Hz}$, CHCH_2CO x1/2), 2.88 (1/10 x 3H, s, SO_2CH_3), 2.92 (9/10 x 3H, s, SO_2CH_3), 3.17 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.38 (1H, dd, $J=6.2, 10.2\text{ Hz}$, 5-H), 3.53 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{ Hz}$, 5-H), 3.77-3.92 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.99 (1H, m, 3(4)-H), 4.04 (1H, m, 4(3)-H), 4.43 (1H, m, 1-H), 4.52 (2H, s, OCH_2Ph), 5.13 (2H, s, COOCH_2Ph), 7.25-7.38 (10H, m, arom. H).

上記方法に準じ以下の化合物を合成した. (触媒, 収率及び $\alpha:\beta$ 比はTable IX 参照)

1-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-2-

propanone (204b): IR (neat): 1710 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-2.40 (2H, m, 2-H₂), 2.16 (3H, s, COCH_3), 2.50-2.90 (2H, m, CHCH_2CO), 2.92 (3H, s, SO_2CH_3), 3.00-3.60 (4H, m, 5-H₂, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.70-4.10 (4H, m, 3-H, 4-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.30 (1H, m, 1-H), 4.51 (2H, s, OCH_2Ph), 7.30 (5H, s, arom. H).

Methyl 2-[5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-glycolate (204d): IR (neat): 3470 (OH), 1735 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.45 (2H, m, 2-H₂), 2.90 (3H, s, SO_2CH_3), 3.00-3.65 (5H, m, 5-H₂, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, OH), 3.70-4.60 (6H, m, 1-H, 3-H, 4-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, CHCHCO), 3.87 (1/2 x 3H, s OCH_3), 3.90 (1/2 x 3H, s OCH_3), 4.50 (2H, s, OCH_2Ph), 7.26 (5H, s, arom. H).

Methyl 2-[5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-2,2-dimethoxyacetate (204e): IR (neat): 1740 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.40 (2H, m, 2-H₂), 2.85 (3H, s, SO_2CH_3), 3.23 (2/5 x 6H, s, OCH_3 x2), 3.33 (3/5 x 6H, s, OCH_3 x2), 3.61 (3/5 x 3H, s, COOCH_3), 3.71 (2/5 x 3H, s, COOCH_3), 2.90-4.30 (9H, m, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H₂, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.43 (2H, s, OCH_2Ph), 7.20 (5H, s, arom. H).

3-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-1-propene (204f): IR (neat): 1640 (C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.50 (4H, m, 2-H₂, $\text{CHCH}_2\text{CH=}$), 2.93 (3H, s, SO_2CH_3), 3.18 (2H, t, $J=5.4$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.36-3.58 (2H, m, 5-H₂), 3.77-4.18 (5H, m, 1-H, 3-H, 4-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.55 (2H, s, OCH_2Ph), 5.03-5.15 (2H, m, vinyl H), 5.80 (1H, m, vinyl H), 7.25-7.38 (5H, m, arom. H).

Table IX で使用した TMS nucleophiles のうち化合物 (199a^{181a,b}), 199b^{181b}) はそれぞれ文献記載の方法に従って合成した。化合物 (199c^{181c}), 199d^{181d}), 199e^{181e}) はそれぞれ文献記載の方法を参考に合成した。

第5章第5節に関する実験

Chart 44 に関する実験

(1R,6R,8S)-8-[(2-Methylsulfonyl)ethoxy]-3,9-dioxabicyclo[4.2.1]nonan-4-one (207):

Benzyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-*erythro*-pentofuranosylacetate (204c) (100 mg, 0.22 mmol) のエタノール (1 ml) 溶液に, 10 % Pd/C (20mg) を加え, 水素気流中 50°Cで12時間攪拌する. 反応液は触媒を濾去後, 溶媒を溜去し, 2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-*erythro*-pentofuranosylacetic acid (204c') を定量的に得た. IR (neat): 3400 (OH), 1720 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.71 (9/10 x 1H, ddd, $J=6.2, 10.3, 13.4$ Hz, 2-H), 1.83 (1/10 x 1H, m, 2-H), 2.19 (9/10 x 1H, dd, $J=5.6, 13.4$ Hz, 2-H), 2.39 (1/10 x 1H, m, 2-H), 2.56 (2H, d, $J=6.4$ Hz, CHCH_2CO), 3.02 (3H, s, SO_2CH_3), 3.35 (2H, t, $J=5.4$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.51 (1H, dd, $J=5.6, 11.5$ Hz, 5-H), 3.56 (1H, dd, $J=5.1, 11.5$ Hz, 5-H), 3.82-3.94 (3H, m, 3(4)-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.02 (1H, m, 4(3)-H), 4.50 (1H, m, 1-H).

上記 hydroxy 体 (204c') (33 mg, 0.12 mmol) 及び t acetic anhydride (12 μl , 0.13 mmol) の pyridine (12 ml) 溶液を12時間加熱還流する. 反応液は減圧下濃縮した後, 分取用シリカゲルTLC (酢酸エチル) で精製し, 無色油状物質 (207) (14 mg, 45 %) を得た. IR (CH_2Cl_2): 1740 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15-2.30 (2H, m, 7-H₂), 2.89 (1H, dd, $J=5.1, 16.5$ Hz, 5-H), 2.98 (3H, s, SO_2CH_3), 3.03 (1H, d, $J=16.5$ Hz, 5-H), 3.19-3.24 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.80-3.93 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.28 (1H, dd, $J=4.0, 13.6$ Hz, 2-H), 4.37 (1H, d, $J=13.6$ Hz, 2-H), 4.40-4.45 (2H, m, 1-H, 8-H), 4.60 (1H, m, 6-H).

Chart 45 に関する実験

Methyl 5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-*erythro*-pentofuranosylacetate (204d'): Methyl 2-[5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-*erythro*-pentofuranosyl]glycolate (204d) (78 mg, 0.19 mmol), triethylamine (50 mg, 0.35 mmol), 及び t DMAP (触媒量) の acetonitrile (3 ml) 溶液に phenyl carbonochloridothioate (60 mg, 0.35 mmol) を0°Cで加え, 室温で1日攪拌する. 反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, 塩

化メチレンで抽出する。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:ヘキサン=2:1, v/v）で精製し、thiocarbonate 体を無色油状物質 (74 mg, 77 %) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-2.40 (2H, m, 2- H_2), 2.90 (3H, s, SO_2CH_3), 3.00-3.60 (4H, m, 5- H_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.65-4.30 (6H, m, 3-H, 4-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.48 (2H, s, OCH_2Ph), 4.55 (1H, m, 1-H), 5.45 (1/2 x 1H, d, $J=4.0$ Hz, CHCHCO), 5.58 (1/2 x 1H, d, $J=3.0$ Hz, CHCHCO), 6.90-7.60 (5H, m, arom. H), 7.25 (5H, s, arom. H).

上記 thiocarbonate 体 (74 mg, 0.146 mmol), tributyltin hydride (47 mg, 0.162 mmol), 及び azobisisobutyronitrile (触媒量) のトルエン (5 ml) 溶液を2時間加熱還流する。反応液は溶媒を溜去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:ヘキサン=1:2, v/v）で精製し、無色油状物質 (204d') (42 mg, 75 %) を得た。IR (neat): 1735 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (9/10 x 1H, ddd, $J=6.7, 11.0, 13.4$ Hz, 2-H), 1.82 (1/10 x 1H, m, 2-H), 2.16 (9/10 x 1H, ddd, $J=1.2, 5.1, 13.4$ Hz, 2-H), 2.40 (1/10 x 1H, td, $J_t=6.4, J_d=13.3$ Hz, 2-H), 2.53 (1H, dd, $J=6.1, 15.6$ Hz, CHCH_2CO x1/2), 2.67 (1H, dd, $J=6.9, 15.6$ Hz, CHCH_2CO x1/2), 2.94 (1/10 x 3H, s, SO_2CH_3), 2.96 (9/10 x 3H, s, SO_2CH_3), 3.19 (2H, t, $J=5.5$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.41 (1H, dd, $J=5.8, 10.0$ Hz, 5-H), 3.55 (1H, dd, $J=4.6, 10.0$ Hz, 5-H), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.78-3.93 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.97-4.18 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.53 (2H, s, OCH_2Ph), 7.27-7.42 (5H, m, arom. H).

第5章第6節に関する実験

Chart 47 に関する実験

3-(5-O-Benzyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranosyl)-1-propene (213) (LAH を用いる脱保護):

LAH (4.8 mg, 0.13 mmol) の THF 懸濁液に, 3-[5-O-benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-1-propene (204f) (35.2 mg, 0.099 mmol) を徐々に加え, 室温で30分間攪拌する. 反応液に30% Rochelle salt 水溶液を加え, 塩化メチレンで抽出した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:2, v/v) で精製し, 無色油状物 (213) (21.5 mg, 87%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.50 (5H, m, 2-H₂, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{}$, OH), 3.43-3.70 (2H, m, 5-H₂), 3.73-4.47 (3H, m, 1-H, 3-H, 4-H), 4.52 (2H, s, OCH_2Ph), 4.87-5.27 (2H, m, vinyl H), 5.80 (1H, m, vinyl H), 7.28 (5H, br s, arom. H).

3-(5-O-Benzyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranosyl)-1-propene (213) (*t*-BuOK を用いる脱保護): 3-[5-O-Benzyl-2-deoxy-3-O-[(2-methylsulfonyl)ethyl]-D-erythro-pentofuranosyl]-1-propene (204f) (39.6 mg, 0.112 mmol) の DME (3ml) 溶液に, 室温で *t*-BuOK (50 mg, 0.45 mmol) を加え, 室温で一晩攪拌する. 反応液に0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7) を加え, 塩化メチレンで抽出した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:2, v/v) で精製し, 無色油状物 (213) (25 mg, 90%) を得た.

第7章第2節に関する実験

Table XII に関する実験

Allyl glycidyl ether (373b) の環化反応: Allyl glycidyl ether (373b) (0.6 ml, 5.0 mmol) 及び HMPA (2.6 ml, 15 mmol) の THF (25 ml) 溶液に, -78°C で 1.07 M *s*-BuLi/cyclohexane (4.9 ml, 5.0 mmol) を徐々に加え, -78°C で 30 分間攪拌する. 反応液にリン酸緩衝液 (pH 7) を加え, 更に食塩を加え飽和した後に酢酸エチルで 10 回抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣を, シリカゲルカラムクロマトグラフィ (エーテル:ペンタン=1:1, v/v, エーテル, 酢酸エチルで順次溶出) で分離精製し, 2,3,4,5-tetrahydro-3-hydroxyoxepine (375) (158 mg, 27 %) 及び 2-hydroxymethyl-3-vinylloxetane (374b) (66 mg, 12 %) を得た.

2,3,4,5-Tetrahydro-3-hydroxyoxepine (375): IR (neat): 3400 (OH), 1650 (C=C) cm^{-1} . ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.83 (1H, m, 4-H), 1.92-2.12 (2H, m, 4-H, 5-H), 2.20 (1H, m, 5-H), 2.61 (1H, br d, $J=4.0$ Hz, OH), 3.91 (1H, dd, $J=4.0, 12.0$ Hz, 2-H), 4.01 (1H, m, 3-H), 4.05 (1H, dd, $J=2.7, 12.0$ Hz, 2-H), 4.81 (1H, apparent q, $J=6.0$ Hz, H-6), 6.31 (1H, dt, $J_d=6.0, J_t=2.0$ Hz, H-7).

3-Hydroxymethyl-2-vinylloxetane (374b): IR (neat): 3450 (OH), 1670 (C=C) cm^{-1} . ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.93 (1H, m, 3-H), 3.88 (3H, br s, D_2O 添加により 2H, d, $J=6$ Hz, 3- CH_2OH), 4.44 (1H, t, $J=6$ Hz, 4-H), 4.62 (1H, dd, $J=6, 8$ Hz, 4-H), 4.98 (1H, t, $J=6$ Hz, 2-H), 5.21 (1H, dt, $J_d=12, J_t=1$ Hz, vinyl H), 5.34 (1H, dt, $J_d=16, J_t=1$ Hz, vinyl H), 6.14 (1H, ddd, $J=6, 12, 16$ Hz, vinyl H).

Chart 85 に関する実験

3-Benzoyloxymethyl-2-vinylloxetane (378): 3-Hydroxymethyl-2-vinylloxetane (374b) (5.4 mg, 0.047 mmol) 及び DMAP (23 mg, 0.188 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に, 氷冷攪拌下 benzoyl chloride (10.9 μl , 0.094 mmol) を加え, 氷冷下 45 分間攪拌する. 反応液に酢酸エチルを加え希釈し, 飽和食塩水で洗浄する. 酢酸エチル溶液は無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した後，減圧下溶媒を溜去する．残渣は分取用TLC（酢酸エチル：ヘキサン=1:4, v/v）で精製し，無色油状物質（378）（6.4 mg, 62 %）を得た．IR (CHCl₃): 1720 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.20 (1H, m, 3-H), 4.53 (2H, d, *J*=6.5 Hz, 3-CH₂O), 4.55 (1H, t, *J*=6.5 Hz, 4-H), 4.66 (1H, dd, *J*=6.5, 8.0 Hz, 4-H), 5.09 (1H, t, *J*=6.5 Hz, 2-H), 5.24 (1H, d, *J*=10.5 Hz, vinyl H), 5.37 (1H, d, *J*=17.0 Hz, vinyl H), 6.14 (1H, ddd, *J*=6.5, 10.5, 17.0 Hz, vinyl H), 7.46 (2H, t, *J*=8.0 Hz, arom. H), 7.59 (1H, t, *J*=8.0 Hz, arom. H), 8.05 (2H, d, *J*=8.0 Hz, arom. H). EI-MS: 217(M⁺-1), 105 (100 %).

第7章第3節に関する実験

Chart 86 に関する実験

1,2-O-Dibenzoyl-3,4-O-isopropylidene- β -D-ribofuranose (225): 3,4-O-Isopropylidene- β -D-ribofuranose¹⁵⁰ (380) (29.22 g, 154 mmol) のpyridine (250 ml) 溶液に、氷冷攪拌下 benzoyl chloride (39.4 ml, 338 mmol) を徐々に滴下した後、氷冷下1時間、次いで室温で2時間攪拌する。反応液は減圧下揮発性物質を溜去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄する。酢酸エチル溶液は無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣はエーテル-ヘキサンで再結晶し、無色針状晶 (225) (43.1 g, 70 %) を得た。IR (CHCl₃): 1725 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, s, CCH₃), 1.60 (3H, s, CCH₃), 3.90-4.10 (2H, m, 5-H), 4.45 (1H, dt, J_d=8 Hz, J_t=3 Hz, 4-H), 4.80 (1H, dd, J=3, 8 Hz, 3-H), 5.50 (1H, dd, J=3, 7 Hz, 2-H), 6.55 (1H, d, J=7 Hz, 1-H), 7.20-7.60 (6H, m, arom. H), 7.90-8.17 (4H, m, arom. H). $[\alpha]_D^{20}$ -170° (c=1.0, CHCl₃).

N⁶-Benzoyl-9-(2-O-benzoyl-3,4-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)adenine (226): 1,2-O-Dibenzoyl-3,4-O-isopropylidene- β -D-ribofuranose (225) (39.8 g, 100 mmol), N⁶-benzoyl-adenine (115) (23.9 g, 100 mmol), 及び粉末 Molecular Sieves 4A (10g) を acetonitrile (1000 ml) に加え、氷冷攪拌下 SnCl₄ (23 ml, 200 mmol) を徐々に滴下した後、氷冷から室温まで徐々に昇温しながら20時間攪拌する。反応液は減圧下揮発性物質を溜去し、残渣に酢酸エチルを加えた後、攪拌下飽和炭酸水素ナトリウム水及び粉末炭酸水素ナトリウムを加えpH 7とする。不溶物を濾去した後、酢酸エチル層を分取し飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:塩化メチレン=100:1, v/v) で分離精製し、無色ガム状物 (226) (39.1 g, 76 %) を得た。IR (CHCl₃): 3420 (NH), 1730 (C=O), 1720 (C=O), 1618 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (3H, s, CCH₃), 1.66 (3H, s, CCH₃), 3.98 (1H, dd, J=2.8, 13.3 Hz, 5'-H), 4.65 (1H, dt, J_d=6.8 Hz, J_t=2.8 Hz, 4'-H), 4.71 (1H, dd, J=2.8, 13.3 Hz, 5'-H), 4.97 (1H, dd, J=2.5, 6.8 Hz, 3'-H), 6.23 (1H, d, J=9.3 Hz, 1'-H), 6.33 (1H, dd,

$J=2.5, 9.3$ Hz, 2'-H), 7.37 (2H, t, $J=7.5$ Hz, COPh), 7.50 (2H, t, $J=7.5$ Hz, COPh), 7.53 (1H, t, $J=7.5$ Hz, COPh), 7.59 (1H, t, $J=7.5$ Hz, COPh), 7.89 (2H, dd, $J=1.5, 7.5$ Hz, COPh), 7.99 (2H, dd, $J=1.5, 7.5$ Hz, COPh), 8.12 (1H, s, 2-H), 8.83 (1H, s, 8-H), 9.08 (1H, s, NH). MS m/z : 515(M^+). $[\alpha]_D^{20}$ -163.3° ($c=1.00$, $CHCl_3$).

N^6 -Benzoyl-9-(2-O-benzoyl- β -D-ribosepyranosyl)adenine (227): 氷冷攪拌下, N^6 -benzoyl-9-(2-O-benzoyl-3,4-O-isopropylidene- β -D-ribosepyranosyl)adenine (226) (13.12 g, 25.4 mmol) の THF (33 ml) 溶液中に, 冷 CF_3CO_2H (24 ml) - H_2O (12 ml) を加え, 室温で15.5時間, 次いで油浴上浴温30°Cで23.5時間攪拌する. 氷冷攪拌下, 反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) 及び粉末炭酸水素ナトリウム (25g) を加えて中和し(pH=7), 酢酸エチルで抽出する. 酢酸エチル抽出液は飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去し, 無色結晶 (12.05 g) を得る. このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=30:1-20:1, v/v) で分離精製し, 原料 (226) (1.77 g, 13%) を回収する他に, 無色結晶 (227) (6.99 g, 58%) を得た. IR ($CHCl_3$): 3100-3600 (OH), 3420 (NH), 1720 (C=O), 1620 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.83-3.93 (1H, br, OH), 3.99-4.08 (2H, m, 5'- H_2), 4.18 (1H, m, 4'-H), 4.72 (1H, m, 3'-H), 4.74-4.82 (1H, br, OH), 5.57 (1H, dd, $J=2.7, 9.3$ Hz, 2'-H), 6.42 (1H, d, $J=9.3$ Hz, 1'-H), 7.07 (2H, t, $J=8$ Hz, $COPh^m$), 7.29 (1H, t, $J=8$ Hz, $COPh^p$), 7.46 (2H, t, $J=8$ Hz, $COPh^m$), 7.56 (1H, t, $J=8$ Hz, $COPh^p$), 7.62 (2H, d, $J=8$ Hz, $COPh^o$), 7.93 (2H, d, $J=8$ Hz, $COPh^o$), 8.24 (1H, s, 2-H), 8.75 (1H, s, 8-H), 9.26 (1H, br s, NH). MS m/z : 475 (M^+). $[\alpha]_D^{20}$ -64.0° ($c=1.00$, $CHCl_3$).

N^6 -Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-(2-hydroxyethoxy)propyl]adenine (228): 氷冷攪拌下, N^6 -benzoyl-9-(2-O-benzoyl- β -D-ribosepyranosyl)adenine (227) (4.47 g, 9.40 mol) のメタノール (90 ml) 溶液中に, sodium metaperiodate (2.41 g, 11.3 mmol) の水 (27 ml) 溶液を加え, 室温で4.5時間攪拌する. 反応液に飽和食塩水 (150 ml) を加え, クロロホルムで抽出する. クロロホルム抽出液は飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した

後、減圧下溶媒を溜去し、無色泡状物質 (5.71g) を得る。このものをエタノール (85 ml) に溶解し、外温-21°CでNaBH₄ (0.35 g, 9.4 mmol) を加え、外温-24 - -20°Cで1時間攪拌する。同温で反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 ml) を加え、氷冷下5分間攪拌した後、クロロホルムで抽出する。クロロホルム抽出液は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去し、淡黄色泡状物質 (4.62g) を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=12:1, v/v) で精製し、淡黄色泡状物質 (4.28g) を得る。本化合物はTLC上2スポットを示した。このものをメタノール (45 ml) に溶解し、氷冷攪拌下水酸化ナトリウム (0.74 g, 18.4 mmol) のメタノール (90 ml) 溶液を加え、氷冷下20分間攪拌する。同温で反応液に1 N HCl を加え中和した後、エタノールを加え減圧下溶媒を溜去する。残渣はエタノールを加え共沸脱水した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=5:1, v/v) で精製し、無色シロップ状物質 (228) (1.85 g, 51 %) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) δ : 3.46 (1H, m, aliph. H), 3.58-3.77 (5H, m, aliph. H), 4.30 (1H, dt, J_d=6.5, J_t=4.5 Hz, 2'-H), 5.97 (1H, d, J=6.5 Hz, 1'-H), 7.57 (2H, t, J=8 Hz, CPh^m), 7.66 (1H, t, J=8 Hz, CPh^p), 8.10 (2H, d, J=8 Hz, CPh^o), 8.60 (1H, s, 2-H), 8.72 (1H, s, 8-H)。MS m/z : 373 (M⁺)。[α]_D²⁰ +16° (c=1.00, MeOH)。

N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-(2-hydroxyethoxy)-2,3-O-isopropylidenepropyl]adenine (382): N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-(2-hydroxyethoxy)propyl]adenine (228) (1.83 g, 4.90 mmol) にアセトン (50 ml), 2,2-dimethoxypropane (25 ml) 及び *p*-TsOH·H₂O (1.86 g, 9.80 mmol) を加え、室温で1時間40分間攪拌する。反応液に酢酸エチル (250 ml) を加え希釈した後、5 % 炭酸水素ナトリウム-飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=25:1, v/v) で精製し、淡黄色ガラス状物質 (382) (1.73 g, 85 %) を得た。IR (CHCl₃): 3200-3550 (OH), 3410 (NH), 1710 (C=O) cm⁻¹。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.22 (3H, s, CCH₃), 1.26 (3H, s, CCH₃), 3.34 (1H, ddd, J=4.0,

6.5, 10.6 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ x1/2), 3.43-3.53 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.57 (1H, ddd, $J=4.0$, 6.5, 10.6 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ x1/2), 4.16 (1H, dd, $J=4.0$, 9.0 Hz, 3'-H), 4.21 (1H, dd, $J=6.4$, 9.0 Hz, 3'-H), 4.72 (1H, t, $J=5.3$ Hz, exchangeable, OH), 4.87 (1H, ddd, $J=4.0$, 6.4, 8.0 Hz, 2'-H), 5.74 (1H, d, $J=8.0$ Hz, 1'-H), 7.57 (2H, t, $J=8.0$ Hz, COPh^m), 7.66 (1H, t, $J=8.0$ Hz, COPh^p), 8.06 (2H, d, $J=8.0$ Hz, COPh^o), 8.72 (1H, s, 2-H), 8.78 (1H, s, 8-H), 11.20 (1H, br s, exchangeable, NH). MS m/z : 413 (M^+). $[\alpha]_D^{20} +11^\circ$ ($c=1.00$, MeOH).

[(1*R*,2*R*)-1-(N^6 -Benzoyadenin-9-yl)-2,3-dihydroxy-2,3-O-isopropylidenepropoxy]

acetaldehyde (229): Oxalyl chloride (77 μl , 0.88 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に, 外温 -60°C で DMSO (0.17 ml, 2.4 mmol) を加え, 同温で 6 分間攪拌する. 次いで, N^6 -benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-(2-hydroxyethoxy)-2,3-O-isopropylidenepropyl]adenine (382) (0.33 g, 0.80 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を加え, 外温 -55 - -50°C で 15 分間攪拌する. 更に, triethylamine (0.78 ml, 5.6 mmol) を加え, 外温 -50°C で 5 分間攪拌した後, 室温で 15 分間攪拌する. 氷冷攪拌下, 反応液に飽和食塩水を加え, クロロホルムで抽出する. クロロホルム抽出液は飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=40:1, v/v) で精製し, 無色シロップ状物質 (0.25 g, 76%) を得た. 本物質は目的の aldehyde 体 (229) と hemiacetal 体 (383) の混合物であると思われた. (第 7 章第 3 節参照) この物質を真空下 50°C で 3 時間乾燥し, 目的の aldehyde 体 (229) を得た. IR (CHCl_3): 1710 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, s, CCH_3), 1.32 (3H, s, CCH_3), 4.20 (1H, d, $J=18.6$ Hz, OCH_2CHO x1/2), 4.21 (1H, dd, $J=4.0$, 9.3 Hz, 3'-H), 4.26 (1H, d, $J=18.6$ Hz, OCH_2CHO x1/2), 4.28 (1H, dd, $J=6.8$, 9.3 Hz, 3'-H), 4.77 (1H, dt, $J_d=4.0$ Hz, $J_t=6.8$ Hz, 2'-H), 5.85 (1H, d, $J=6.8$ Hz, 1'-H), 7.54 (2H, t, $J=7.5$ Hz, COPh^m), 7.62 (1H, t, $J=7.5$ Hz, COPh^p), 8.04 (2H, d, $J=7.5$ Hz, COPh^o), 8.30 (1H, s, 2-H), 8.80 (1H, s, 8-H), 9.10 (1H, br s, NH), 9.60 (1H, s, CHO).

Chart 87 に関する実験

N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-1-allyloxy-2,3-dihydroxy-2,3-O-isopropylidenepropyl]adenine

(230): 1) Methyltriphenylphosphonium iodide (1.73 g, 4.29 mmol) の THF (8 ml) 懸濁液に、外温-22 - -24°C で 1.45 M *n*-BuLi/hexane (3.6 ml, 5.22 mmol) を加え、外温-20 - -22°C で 30分間攪拌する。2) [(1*R*,2*R*)-1-(N⁶-Benzoyadenin-9-yl)-2,3-dihydroxy-2,3-O-isopropylidenepropoxy]acetaldehyde (229) (0.59 g, 1.43 mmol), HMPA (0.50 ml, 2.86 mmol), DMSO (8 ml), 及び THF (24 ml) の混合物中に、外温-10 - -12°C で、1) で調製した ylide 溶液を加え同温で 20分間攪拌する。反応液に飽和食塩水及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル抽出液は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:3, v/v) で精製し、無色シロップ状物質 (230) (194 mg, 33 %) を得た。IR (CHCl₃): 3410 (NH), 1730 (sh), 1710 (C=O), 1615 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, s, CCH₃), 1.32 (3H, s, CCH₃), 3.95 (1H, ddt, *J*_d=6.7, 12.4 Hz, *J*_t=1.3 Hz, OCH₂CH= x1/2), 3.98 (1H, dd, *J*=4.7, 9.2 Hz, 3'-H), 4.02 (1H, ddt, *J*_d=5.3, 12.4 Hz, *J*_t=1.3 Hz, OCH₂CH= x1/2), 4.21 (1H, dd, *J*=6.7, 9.2 Hz, 3'-H), 4.67 (1H, dt, *J*_d=4.7 Hz, *J*_t=6.7 Hz, 2'-H), 5.22 (1H, dq, *J*_d=17.0 Hz, *J*_q=1.3 Hz, vinyl H), 5.23 (1H, dq, *J*_d=10.0 Hz, *J*_q=1.3 Hz, vinyl H), 5.79 (1H, d, *J*=6.7 Hz, 1'-H), 5.81 (1H, dddd, *J*=5.3, 6.7, 10.0, 17.0 Hz, vinyl H), 7.54 (2H, t, *J*=7.5 Hz, CPh^m), 7.62 (1H, t, *J*=7.5 Hz, CPh^o), 8.03 (2H, d, *J*=7.5 Hz, CPh^o), 8.26 (1H, s, 2-H), 8.81 (1H, s, 8-H), 9.03 (1H, br s, NH). MS *m/z*: 410 (M⁺+1).

N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-1-allyloxy-2,3-dihydroxypropyl]adenine (385): 氷冷攪拌下、N⁶-benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-1-allyloxy-2,3-dihydroxy-2,3-O-isopropylidenepropyl]adenine (230) (166 mg, 0.405 mmol) の THF (3 ml) 溶液中に、CF₃CO₂H (2.4 ml) - H₂O (1.2 ml) を加え、室温で 15.5 時間攪拌する。氷冷攪拌下、反応液に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) 及び粉末炭酸水素ナトリウム (2.5g) を加えて中和し (pH=7), 飽和食塩水 (10 ml) を加

えた後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル抽出液は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:メタノール=9:1, v/v）で分離精製し、無色結晶 (385) (140 mg, 93 %) を得た。IR (CHCl₃): 3050-3600 (OH, NH), 1705 (C=O), 1615 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.74-3.86 (2H, m, 3'-H₂), 3.93 (2H, d, J=5.9 Hz, OCH₂CH=), 3.86-3.98 (1H, br, exchangeable, OH), 4.35 (1H, br, 2'-H), 5.14 (1H, dd, J=1.3, 10.6 Hz, vinyl H), 5.16 (1H, dd, J=1.3, 17.3 Hz, vinyl H), 5.20-5.30 (1H, br, exchangeable, OH), 5.75 (1H, ddt, J_d=10.6, 17.3 Hz, J_t=5.9 Hz, vinyl H), 5.88 (1H, d, J=7.0 Hz, 1'-H), 7.48 (2H, t, J=7.7 Hz, C^oPh^m), 7.58 (1H, t, J=7.7 Hz, C^oPh^p), 7.98 (2H, d, J=7.7 Hz, C^oPh^o), 8.17 (1H, s, 2-H), 8.50 (1H, s, 8-H), 9.45 (1H, s, exchangeable, NH). MS m/z : 369 (M⁺).

N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-1-allyloxy-2-hydroxy-3-methanesulfonyloxypropyl]adenine (231):
N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-1-allyloxy-2,3-dihydroxypropyl]adenine (385) (150 mg, 0.406 mmol) 及びDMF (0.4 ml) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に、氷冷攪拌下 triethylamine (103 mg, 1.02 mmol) 及び methanesulfonyl chloride (31 μl, 0.406 mmol) を加え、同温で40分間攪拌する。反応液にクロロホルムを加え希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:メタノール=50:1-15:1, v/v）で分離精製し、無色シロップ状物質 (231) (85 mg, 47 %) を得た。IR (CHCl₃): 3150-3500 (OH, NH), 1705 (C=O), 1620, 1585, 1360 (SO₂), 1180 (SO₂) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.15 (3H, s, SO₂CH₃), 3.96 (2H, d, J=6.0 Hz, OCH₂CH=), 4.58 (1H, dd, J=4.0, 10.6 Hz, 3'-H), 4.61 (1H, dd, J=3.0, 10.6 Hz, 3'-H), 4.69 (1H, m, 2'-H), 5.18 (1H, dd, J=1.3, 17.3 Hz, vinyl H), 5.19 (1H, dd, J=1.3, 10.0 Hz, vinyl H), 5.78 (1H, ddd, J=6.0, 10.0, 17.3 Hz, vinyl H), 5.86 (1H, d, J=8.0 Hz, 1'-H), 7.55 (2H, t, J=7.5 Hz, C^oPh^m), 7.64 (1H, t, J=7.5 Hz, C^oPh^p), 7.99 (2H, d, J=7.5 Hz, C^oPh^o), 8.13 (1H, s, 2-H), 8.47 (1H, s, 8-H), 9.00-9.20 (1H, br, NH). MS m/z : 447 (M⁺).

N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-1-allyloxy-2,3-epoxypropyl]adenine (232): N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-

1-allyloxy-2-hydroxy-3-methanesulfonyloxypropyl]adenine (231) (85 mg, 0.19 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に炭酸カリウム (53 mg, 0.38 mmol) を加え、室温で25分間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:4, v/v) で分離精製し、無色シロップ状物質 (232) (36 mg, 54 %) を得た。IR (CHCl₃): 3400 (NH), 1705 (C=O), 1605 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (1H, dd, *J*=2.7, 4.5 Hz, 3'-H), 2.88 (1H, t, *J*=4.5 Hz, 3'-H), 3.60 (1H, dt, *J*_d=4.5 Hz, *J*_t=2.7 Hz, 2'-H), 3.99 (1H, ddt, *J*_d=6.0, 12.0 Hz, *J*_t=1.3 Hz, OCH₂CH= x1/2), 4.03 (1H, ddt, *J*_d=6.0, 12.0 Hz, *J*_t=1.3 Hz, OCH₂CH= x1/2), 5.23 (1H, dq, *J*_d=10.0 Hz, *J*_q=1.3 Hz, vinyl H), 5.24 (1H, dq, *J*_d=17.3 Hz, *J*_q=1.3 Hz, vinyl H), 5.82 (1H, ddt, *J*_d=10.0, 17.3 Hz, *J*_t=6.0 Hz, vinyl H), 6.06 (1H, d, *J*=2.7 Hz, 1'-H), 7.54 (2H, t, *J*=7.0 Hz, CPh^m), 7.62 (1H, t, *J*=7.0 Hz, CPh^p), 8.03 (2H, d, *J*=7.0 Hz, CPh^o), 8.25 (1H, s, 2-H), 8.81 (1H, s, 8-H), 9.08 (1H, s, NH). MS *m/z*: 351 (M⁺). [α]_D²⁰ +38° (c=0.88, CHCl₃).

Chart 88 に関する実験¹⁸²⁾

N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-1-allyloxy-2,3-epoxypropyl]adenine (232) の環化反応: N⁶-Benzoyl-9-[(1*R*,2*R*)-1-allyloxy-2,3-epoxypropyl]adenine (232) (36 mg, 0.102 mmol) の THF (3 ml) 溶液に、-78°Cで 1.48 M *t*-BuLi/pentane (0.34 μl, 0.51 mmol) を加え、同温で20分間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル抽出液は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=50:1, v/v) 次いで分取用TLC (酢酸エチル:メタノール=19:1, v/v) で分離精製し、原料 (232) (10 mg, 28 %) を回収する他に、N⁶-benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*R*)-3-hydroxymethyl-4-vinyloxetan-2-yl]adenine (233) (1.8 mg, 5 %), N⁶-benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*S*)-3-hydroxymethyl-4-vinyloxetan-2-yl]adenine (386) (1.8 mg, 5 %), N⁶-benzoyl-9-[(2*R*,3*R*)-2,3,4,5-tetrahydro-3-hydroxyoxepin-2-yl]adenine (387) (3.5 mg, 10 %) を得た。

N^6 -Benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*R*)-3-hydroxymethyl-4-vinylloxetan-2-yl]adenine (233): IR (CHCl₃): 3400 (OH, NH), 1705 (C=O), 1605, 1580 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.50 (1H, dddd, *J*=5.0, 5.6, 6.7, 7.3 Hz, 3'-H), 3.98 (1H, dd, *J*=5.0, 11.0 Hz, CH₂OH x1/2), 4.08 (1H, dd, *J*=7.3, 11.0 Hz, CH₂OH x1/2), 5.07 (1H, tt, *J*=1.3, 6.7 Hz, 4'-H), 5.39 (1H, dt, *J*_d=10.6 Hz, *J*_t=1.3 Hz, vinyl H), 5.47 (1H, dt, *J*_d=17.0 Hz, *J*_t=1.3 Hz, vinyl H), 6.28 (1H, ddd, *J*=6.7, 10.6, 17.0 Hz, vinyl H), 6.56 (1H, d, *J*=5.6 Hz, 2'-H), 7.55 (2H, t, *J*=7.0 Hz, C₆H₅^m), 7.63 (1H, t, *J*=7.0 Hz, C₆H₅^p), 8.04 (2H, d, *J*=7.0 Hz, C₆H₅^o), 8.34 (1H, s, 2-H), 8.81 (1H, s, 8-H), 9.00 (1H, br s, NH). MS *m/z* : 351 (M⁺), 323, 211.

N^6 -Benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*S*)-3-hydroxymethyl-4-vinylloxetan-2-yl]adenine (386): ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.88 (1H, ddt, *J*_d=4.5, 5.3 Hz, *J*_t=8.0 Hz, 3'-H), 3.93 (1H, dd, *J*=5.3, 10.6 Hz, CH₂OH x1/2), 4.10 (1H, dd, *J*=8.0, 10.6 Hz, CH₂OH x1/2), 5.47 (1H, dt, *J*_d=10.6 Hz, *J*_t=1.3 Hz, vinyl H), 5.60 (1H, dt, *J*_d=17.0 Hz, *J*_t=1.3 Hz, vinyl H), 5.69 (1H, ddt, *J*_d=6.0, 8.0 Hz, *J*_t=1.3 Hz, 4'-H), 6.22 (1H, ddd, *J*=6.0, 10.6, 17.0 Hz, vinyl H), 6.50 (1H, d, *J*=4.5 Hz, 2'-H), 7.55 (2H, t, *J*=7.5 Hz, C₆H₅^m), 7.63 (1H, t, *J*=7.5 Hz, C₆H₅^p), 8.05 (2H, d, *J*=7.5 Hz, C₆H₅^o), 8.30 (1H, s, 2-H), 8.83 (1H, s, 8-H), 9.02 (1H, br s, NH).

N^6 -Benzoyl-9-[(2*R*,3*R*)-2,3,4,5-tetrahydro-3-hydroxyoxepin-2-yl]adenine (387): IR (CHCl₃): 3170-3450 (OH, NH), 1710 (C=O), 1615, 1585 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00 (1H, m, aliph H), 2.18 (1H, m, aliph H), 2.40 (1H, m, aliph H), 2.65 (1H, m, aliph H), 4.70 (1H, dt, *J*_d=8.6 Hz, *J*_t=4.0 Hz, 6'-H), 5.14 (1H, dt, *J*_d=3.3 Hz, *J*_t=6.0 Hz, 3'-H), 5.91 (1H, d, *J*=8.6 Hz, 7'-H), 6.49 (1H, dt, *J*_d=6.0 Hz, *J*_t=1.5 Hz, 2'-H), 7.54 (2H, t, *J*=7.5 Hz, C₆H₅^m), 7.63 (1H, t, *J*=7.5 Hz, C₆H₅^p), 8.04 (2H, d, *J*=7.5 Hz, C₆H₅^o), 8.23 (1H, s, 2-H), 8.77 (1H, s, 8-H), 9.07 (1H, br s, NH). MS *m/z* : 351 (M⁺).

Chart 89 に関する実験¹⁸²⁾

N^6 -Benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*S*)-3,4-bis(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)oxetan-2-yl]adenine:

Oxetanocin A (11) (25 mg, 0.1 mmol) の pyridine (2 ml) 溶液に *t*-butyldimethylsilyl chloride

(38 mg, 0.25 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。更に benzoyl chloride (28 mg, 0.2 mmol) を0°Cで加えた後、室温で一晩攪拌する。反応液は氷水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液は減圧下溶媒を溜去する。油状残渣は pyridine-aq.NH₄OH-H₂O (6:2:1, v/v/v) (3 ml) に溶解し、室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル抽出液は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を溜去する。残渣は分取用TLC (ヘキサン:酢酸エチル=1:1, v/v) で精製し、無色油状物質 (51 mg, 87 %) を得た。IR (CHCl₃): 1710 (C=O), 1610, 1585 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.16 (3H, s, SiCH₃), 0.17 (3H, s, SiCH₃), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.95 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.68 (1H, m, 3'-H), 3.78-3.99 (3H, m, -CH₂O- x 3/2), 4.08 (1H, dd, J=2.5, 12.3 Hz, -CH₂O- x 1/2), 4.74 (1H, dt, J_d=6.5 Hz, J_t=2.6 Hz, 4'-H), 6.62 (1H, d, J=5.8 Hz, 2'-H), 7.46-7.67 (3H, m, C(Ph)), 8.04 (2H, d, J=8.0 Hz, C(Ph)), 8.75 (1H, s, 2-H), 8.81 (1H, s, 8-H), 9.24 (1H, br s, NH).

N⁶-Benzoyl-9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hydroxymethyl)oxetan-2-yl]adenine (388): N⁶-Benzoyl-9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)oxetan-2-yl]adenine (45 mg, 0.077 mmol) のTHF (0.7 ml) 溶液に、1 M tetrabutylammonium fluoride/THF (0.23 ml, 0.23 mmol) を加え室温で一晩攪拌する。反応液は減圧下溶媒を溜去した後、分取用TLC (クロロホルム:メタノール=9:1, v/v) で分離精製した後、メタノールより再結晶し無色針状晶 (388) (17 mg, 63 %) , mp 231-232°C, を得た。IR (nujol): 3380 (NH), 3230-3500 (OH), 1710 (C=O), 1610, 1585 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.67-3.79 (5H, m, 3'-H, -CH₂O- x 2), 4.59 (1H, dt, J_d=6.0 Hz, J_t=2.9 Hz, 4'-H), 5.07 (1H, t, J=5.3 Hz, OH), 5.32 (1H, t, J=5.3 Hz, OH), 6.57 (1H, d, J=5.3 Hz, 2'-H), 7.56 (2H, t, J=8.0 Hz, C(Ph)), 7.66 (1H, t, J=8.0 Hz, C(Ph)), 8.05 (2H, d, J=8.0 Hz, C(Ph)), 8.78 (1H, s, 2-H), 9.00 (1H, s, 8-H), 11.23 (1H, br s, NH). MS m/z : 355 (M⁺), 164, 135.

N⁶-Benzoyl-9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hydroxymethyl)oxetan-2-yl]adenine (388) のシリル化:
N⁶-Benzoyl-9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hydroxymethyl)oxetan-2-yl]adenine (388) (36 mg, 0.1

mmol) の pyridine (1 ml) 溶液に *t*-butyldiphenylsilyl chloride (30 mg, 0.11 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣は分取用TLC (クロロホルム:メタノール=20:1, v/v) で精製し、原料 (388) (10 mg, 28 %) を回収する他に、N⁶-benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*S*)-3-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-hydroxymethyloxetan-2-yl]adenine (235) (13 mg, 22 %) 及び N⁶-benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*S*)-4-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-3-hydroxymethyloxetane-2-yl]adenine (389) (25 mg, 41 %) を得た。

N⁶-Benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*S*)-3-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-hydroxymethyloxetan-2-yl]-adenine (235): IR (CHCl₃): 3150-3450 (OH, NH), 1710 (C=O), 1613, 1590, 1458 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.70 (1H, dd, *J*=2.0, 13.4 Hz, -CH₂O- *x*1/2), 3.89 (1H, dd, *J*=4.1, 12.0 Hz, -CH₂O- *x*1/2), 3.92 (1H, dd, *J*=4.1, 12.0 Hz, -CH₂O- *x*1/2), 4.08 (1H, dd, *J*=1.5, 13.4 Hz, -CH₂O- *x*1/2), 4.14 (1H, ddt, *J*_d=6.5, 6.9 Hz, *J*_t=4.1 Hz, 3'-H), 4.88 (1H, ddd, *J*=1.5, 2.0, 6.9 Hz, 4'-H), 6.42 (1H, d, *J*=6.5 Hz, 2'-H), 7.37-7.50 (6H, m, SiPh), 7.52 (2H, t, *J*=7.5 Hz, CPh), 7.61 (1H, t, *J*=7.5 Hz, CPh), 7.62-7.68 (4H, m, SiPh), 7.96 (1H, s, 2-H), 8.03 (2H, d, *J*=7.5 Hz, CPh), 8.81 (1H, s, 8-H), 9.15 (1H, br s, NH). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.00 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.68-3.80 (2H, m, 4'-CH₂O-), 3.83 (1H, m, 3'-H), 3.92-4.00 (2H, m, 3'-CH₂O-), 4.69 (1H, m, 4'-H), 5.36 (1H, t, *J*=5.3 Hz, OH), 6.74 (1H, d, *J*=5.6 Hz, 2'-H), 7.32-7.51 (6H, m, arom. H), 7.51-7.73 (7H, m, arom. H), 8.08 (2H, d, *J*=7.2 Hz, CPh), 8.81 (1H, s, 2-H), 9.02 (1H, s, 8-H), 11.25 (1H, br s, NH). MS *m/z* : 536 (M⁺-*t*-Bu), 432, 199.

N⁶-Benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*S*)-4-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-3-hydroxymethyloxetan-2-yl]-adenine (389): IR (CHCl₃): 3150-3450 (OH), 1710 (C=O), 1610, 1583, 1450 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.69 (1H, dddd, *J*=4.7, 5.7, 6.7, 7.3 Hz, 3'-H), 3.86 (1H, dd, *J*=3.5, 12.2 Hz, -CH₂O- *x*1/2), 3.90 (1H, dd, *J*=4.7, 11.7 Hz, -CH₂O- *x*1/2), 3.98 (1H, dd, *J*=7.3, 11.7 Hz, -CH₂O- *x*1/2), 4.04 (1H, dd, *J*=3.5, 12.2 Hz, -CH₂O- *x*1/2), 4.73 (1H, dt, *J*_d=6.7 Hz, *J*_t=3.5 Hz, 4'-H), 6.55 (1H, d, *J*=5.7 Hz, 2'-H), 7.33-7.46 (6H, m, SiPh), 7.52

(2H, t, $J=7.5$ Hz, COPh), 7.59 (1H, t, $J=7.5$ Hz, COPh), 7.62-7.68 (4H, m, SiPh), 8.02 (2H, d, $J=7.5$ Hz, COPh), 8.44 (1H, s, 2-H), 8.72 (1H, s, 8-H), 9.20 (1H, br s, NH). MS m/z : 536 ($M^+ - t\text{-Bu}$), 432, 400, 296.

N^6 -Benzoyl-9-[(2R,3R,4R)-3-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-vinyloxetan-2-yl]adenine

(234): 1) DMSO (34 μl , 0.49 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に, 外温 -50°C で oxalyl chloride (25 μl , 0.28 mmol) を加え, 同温で30分間攪拌する. 次いで, N^6 -benzoyl-9-[(2R,3R,4S)-3-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-hydroxymethyloxetan-2-yl]-adenine (235) (42 mg, 0.07 mmol) の塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を加え, 外温 -50°C で1時間攪拌する. 更に, triethylamine (73 μl , 0.53 mmol) を加え, 外温 -50°C で1時間攪拌した後, -20°C で1時間攪拌する. 反応液を氷水中に加え, クロロホルムで抽出する. クロロホルム抽出液は水及び飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2, v/v) で精製し, aldehyde 体を無色油状物質 (19 mg, 47 %) として得た.

2) Methyltriphenylphosphonium bromide (54 mg, 0.15 mmol) /THF (1 ml) 及び 1.6 M *n*-BuLi/hexane (94 μl , 0.15 mmol) より -78°C で調製した ylide 溶液に上記 aldehyde 体 (30 mg, 0.05 mmol) の DMSO (0.5 ml) 溶液を加え -78°C で2.5時間攪拌する. 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出する. 酢酸エチル抽出液は飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2, v/v) で精製し, 無色油状物質 (234) (9 mg, 32 %) を得た. IR (CHCl_3): 1705 (C=O), 1610, 1580, 1450 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.61 (1H, ddt, $J_d=5.6, 6.7$ Hz, $J_t=5.0$ Hz, 3'-H), 3.93 (1H, dd, $J=5.0, 11.3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$ x1/2), 3.97 (1H, dd, $J=5.0, 11.3$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ x1/2), 5.11 (1H, t, $J=6.7$ Hz, 4'-H), 5.36 (1H, d, $J=10.6$ Hz, vinyl H), 5.41 (1H, d, $J=17.3$ Hz, vinyl H), 6.35 (1H, ddd, $J=6.7, 10.6, 17.3$ Hz, vinyl H), 6.63 (1H, d, $J=5.6$ Hz, 2'-H), 7.35-7.49 (6H, m, SiPh), 7.54 (2H, t, $J=7.5$ Hz, COPh), 7.62 (1H, t, $J=7.5$ Hz, COPh), 7.65-7.70 (4H, m,

SiPh), 8.04 (2H, d, $J=7.5$ Hz, CPh), 8.20 (1H, s, 2-H), 8.84 (1H, s, 8-H), 9.00 (1H, br s, NH). MS m/z : 534 ($M^+-t\text{-Bu}$), 294, 266.

N^6 -Benzoyl-9-[(2R,3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-vinyloxetan-2-yl]adenine (233): N^6 -Benzoyl-9-[(2R,3R,4R)-3-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-vinyloxetan-2-yl]adenine (234) (24 mg, 0.04 mmol) の THF (1 ml) 溶液に, 1 M tetrabutylammonium fluoride/THF (84 μl , 0.08 mmol) を加え室温で1時間攪拌する. 反応液は減圧下溶媒を溜去した後, 分取用 TLC (クロロホルム:メタノール=20:1, v/v) で分離精製し無色油状物質 (233) (8 mg, 82 %) を得た. 本化合物は Chart 88 で合成した化合物 (233) と機器データが一致した.

Chart 90 に関する実験¹⁸²⁾

N^6 -Benzoyl-9-[(2R,3R,4R)-3-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-vinyloxetan-2-yl]adenine (234): N^6 -Benzoyl-9-[(2R,3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-vinyloxetan-2-yl]adenine (233) (6 mg, 0.024 mmol) の pyridine (0.3 ml) 溶液に *t*-butyldiphenylsilyl chloride (7.6 mg, 0.029 mmol) を加え室温で一晩攪拌する. 反応液は減圧下溶媒を溜去した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2, v/v) で分離精製し, 無色油状物質 (234) (11 mg, 77 %) を得た.

N^6 -Benzoyl-9-[(2R,3R,4S)-3-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-hydroxymethyloxetan-2-yl]-adenine (235): N^6 -Benzoyl-9-[(2R,3R,4R)-3-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-vinyloxetan-2-yl]adenine (234) (8.5 mg, 0.0144 mmol) のメタノール-水 (7.5:1, v/v, 0.5 ml) 溶液に, sodium metaperiodate (6.7 mg, 0.0315 mmol) 及び 0.5 % osmium tetroxide/*t*-butanol (50 μl) を加え, 室温で2時間攪拌する. 次いで氷冷攪拌下, sodium borohydride (2 mg, 0.0505 mmol) を加え, 同温で10分間攪拌する. 反応液にクロロホルムを加え希釈した後, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を溜去する. 残渣を分取用 TLC (クロロホルム:メタノール=20:1, v/v) で分離精製し, 無色油状物質 (235) (4.8 mg, 56 %) を得た.

N^6 -Benzoyl-9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hydroxymethyl)oxetan-2-yl]adenine (388): N^6 -Benzoyl-9-

[(2*R*,3*R*,4*S*)-3-*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-hydroxymethyloxetan-2-yl]adenine (235) (12 mg, 0.02 mmol) の THF (1 ml) 溶液に, 1 M tetrabutylammonium fluoride/THF (42 μ l, 0.042 mmol) を加え室温で30分間攪拌する。反応液は減圧下溶媒を溜去した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=9:1, v/v) で分離精製し, 無色結晶性物質 (388) (6.1 mg, 85 %) を得た。

9-[(2*R*,3*R*,4*S*)-3,4-Bis(hydroxymethyl)oxetan-2-yl]adenine (oxetanocin A) (11): *N*⁶-Benzoyl-9-[(2*R*,3*R*,4*S*)-3,4-bis(hydroxymethyl)oxetan-2-yl]adenine (388) (5 mg, 0.014 mmol) に sodium methoxide (1mg) のメタノール (0.5 ml) 溶液を加え, 室温で一晩攪拌する。反応液は減圧下溶媒を溜去した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=4:1, v/v) で分離精製し, 無色結晶 (11) (2.8 mg, 79 %) を得た。本化合物は天然より得られた oxetanocin A (11) と機器データが一致した。

第8章第2節に関する実験

Chart 100 に関する実験

(-)-(2S,3S)-3-Methoxycarbonyl-1,1-bis(methylthio)-2-(1,3-oxazolidin-2-one-3-yl)carbonyl-cyclobutane (311): Dichlorodiisopropoxytitan (474 mg, 2.0 mmol) 及び (2S,3S)-2,3-O-(1-phenylethylidene)-1,1,4,4-tetraphenyl-1,2,3,4-butanetetraol (310) (1.16 g, 2.2 mmol) にトルエン (40 ml) を加え、室温で30分間攪拌する。この溶液に、Molecular Sieves 4A (4.0g) を加えしばらく攪拌した後に、3-[(E)-3-(methoxycarbonyl)acryloyl]-1,3-oxazolidin-2-one (306) (3.98 g, 20 mmol) 及びトルエン (120 ml) を加え0°Cに冷却する。この懸濁液にヘキサン (80 ml) を加えた後、1,1-bis(methylthio)ethylene (307) (3.61 g, 30 mmol) のヘキサン溶液 (40 ml) を徐々に加え、0°Cで40分間激しく攪拌する。反応液に0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7) 及び酢酸エチルを加え、無機物をハイフロスーパーセルを用いて濾去した後、有機物を酢酸エチルで抽出する。抽出液は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2-1:1, v/v) で精製した後、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、無色プリズム晶 (311) (5.30 g, 83 %), mp 66-67°C, を得た。IR (neat): 1780 (C=O), 1730 (C=O), 1690 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s, SCH_3), 2.10 (3H, s, SCH_3), 2.54 (1H, dd, $J=9.9, 12.3$ Hz, 4-H), 2.70 (1H, dd, $J=7.9, 12.3$ Hz, 4-H), 3.86 (1H, dt, $J_d=9.9$ Hz, $J_t=7.9$ Hz, 3-H), 3.71 (3H, s, OCH_3), 4.02 (1H, ddd, $J=6.4, 8.9, 11.0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, x1/2), 4.12 (1H, ddd, $J=7.6, 9.3, 11.0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, x1/2), 4.39-4.47 (2H, diffused t, $J=8.0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.01 (1H, d, $J=7.9$ Hz, 2-H). $[\alpha]_D^{20} -11.1^\circ$ ($c=1.15, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

Chart 101 及び Char 102 に関する実験

(-)-(2S,3S)-2,3-Bis(methoxycarbonyl)-1,1-bis(methylthio)cyclobutane (312): 1M Magnesium methoxide/methanol (400 ml, 400 mmol) に0°Cで (-)-(2S,3S)-3-methoxycarbonyl-1,1-bis(methylthio)-2-(1,3-oxazolidin-2-one-3-yl)carbonylcyclobutane (311) (26.0 g, 81.4 mmol) を加

え、同温で15分間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出する。エーテル抽出液は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:ヘキサン=1:9, v/v）で精製し無色油状物 (312) (20.73 g, 96 %)を得た。IR (neat): 1730 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s, SCH_3), 2.12 (3H, s, SCH_3), 2.47 (1H, dd, $J=9.0, 12.2$ Hz, 4-H), 2.50 (1H, dd, $J=9.4, 12.2$ Hz, 4-H), 3.63-3.75 (2H, m, 2-H, 3-H), 3.69 (3H, s, OCH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3). $[\alpha]_D^{20} -18.2^\circ$ ($c=1.18, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

(-)-(2S,3S)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,1-bis(methylthio)cyclobutane (413): LAH (760 mg, 20 mmol) のエーテル懸濁液 (100 ml) に, (-)-(2S,3S)-2,3-bis(methoxycarbonyl)-1,1-bis(methylthio)cyclobutane (312) (2.64 g, 10 mmol) のエーテル溶液 (10 ml) を徐々に加え, 0°C で2時間攪拌する。反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え過剰の還元剤を分解した後, 無水硫酸ナトリウムを加えしばらく攪拌する。無機物を濾去し, 更に熱イソプロピルアルコールで洗浄した後, 濾液及び洗液を合わせて減圧下溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:ヘキサン:メタノール=15:20:1, v/v/v）で精製し, 粗結晶 (413) (2.05 g, 99 %)を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し, 無色プリズム晶 (413) (再結晶収率 92 %), mp $68-69^\circ\text{C}$, を得た。IR (neat): 3350 (OH) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (1H, dd, $J=9.1, 12.1$ Hz, 4-H), 2.05 (3H, s, SCH_3), 2.06 (3H, s, SCH_3), 2.28 (1H, dd, $J=8.1, 12.1$ Hz, 4-H), 2.47-2.68 (2H, m, 2-H, 3-H), 3.26 (2H, br s, OH), 3.54 (1H, dd, $J=8.8, 10.3$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$), 3.67-3.77 (2H, m, CHCH_2O), 3.83 (1H, dd, $J=5.0, 10.4$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$). $[\alpha]_D^{20} -32.0^\circ$ ($c=1.03, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

光学純度の測定: 粗結晶 (413) (21 mg, 0.10 mmol) 及び DMAP (触媒量) の pyridine (2 ml) 溶液に (*R*)-MTPACl (100 mg, 0.40 mmol) を加え室温で一晩攪拌する。反応液に 3-(dimethylamino)propylamine を加え室温で15分間攪拌した後に, 水及びエーテルを加える。エーテル層を分取した後, 1 N HCl で2回, 続いて水及び飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を溜去する。残渣を、分取用 TLC (エーテル:ヘキサン=1:4, v/v) で精製し、MTPA-ester 体 (415, 415') を無色油状物質 (65 mg, 100 %) として得た。

500 MHz $^1\text{H-NMR}$ において、ラセミ体由来のMTPA-ester 体 (415, 415') のメチル基のシグナルは1.852, 1.856, 1.912, 1.970 ppmの計4本観察される 142,142a が、本物質のメチル基のシグナルは1.852及び1.912ppmのシグナルが他のものより大きく、光学純度を求めたところ 98 %ee 以上であった。

また、再結晶して得られた無色プリズム晶 (413) よりMTPA-ester 体を合成し、 $^1\text{H-NMR}$ を測定したところ、1.856及び1.970 ppmのメチル基のシグナルは全く観察されないことから、光学純度は100 %であると決定した。

(+)-(2S,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1,1-bis(methylthio)cyclobutane (414): (-)-(2S,3S)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,1-bis(methylthio)cyclobutane (413) (14.5 g, 70 mmol), triethylamine (29 ml, 208 mmol), DMAP (427 mg, 3.5 mmol) 及びDMF (28 ml) を塩化メチレン (280 ml) に溶解した溶液に、*t*-butyldiphenylsilyl chloride (46.2 g, 168 mmol) を加え室温で一晩攪拌する。反応液は減圧下濃縮した後エーテルに溶解し、水洗後、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。エーテル溶液は、減圧下溶媒を溜去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル:ヘキサン=1:20, v/v) で精製し無色油状物 (414) (46.70 g, 98 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.06 (6H, s, $\text{SCH}_3 \times 2$), 2.09-2.25 (3H, m, 3-H, 4-H₂), 2.85 (1H, m, 2-H), 3.52-3.73 (3H, m, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 3/2$), 3.90 (1H, dd, $J=9.0, 10.8$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$), 7.26-7.47 (12H, m, SiPh), 7.55-7.74 (8H, m, SiPh). $[\alpha]_D^{20} +16.3^\circ$ ($c=1.22, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

(+)-(2S,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313): N-Chlorosuccinimide (4.54 g, 34 mmol) 及び硝酸銀 (6.50 g, 38 mmol) を 80 % acetonitrile 水溶液 (130 ml) に溶解し、25°Cで (+)-(2S,3S)-2,3-bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1,1-bis(methylthio)cyclobutane (414) (5.77 g, 8.5 mmol) を acetonitrile (17 ml) 及び塩化メチレン (2

ml) に溶解した溶液を素早く加え、10分間攪拌する。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (8.5 ml) を加え1分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 ml) を加え1分間攪拌し、更に飽和食塩水 (8.5 ml) を加え1分間攪拌する。この溶液に塩化メチレン-ヘキサン混合液 (1:1, v/v) (200 ml) を加えた後、不溶物をハイフロを用いて濾去する。濾液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル:ヘキサン=1:10, v/v) で精製し無色油状物 (313) (4.76 g, 93 %) を得た。IR (neat): 1785 (C=O), 1590 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.74-3.05 (3H, m, 3-H, 4-H₂), 3.29 (1H, m, 2-H), 3.69 (1H, dd, $J=3.7, 10.6$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$), 3.82 (1H, dd, $J=4.8, 10.3$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$), 3.88 (1H, dd, $J=4.8, 10.3$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$), 3.97 (1H, dd, $J=4.0, 10.6$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$), 7.32-7.44 (12H, m, SiPh), 7.62-7.68 (8H, m, SiPh). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18.8^\circ$ ($c=1.01$, CH_2Cl_2).

第8章第3節に関する実験

Table XIV に関する実験

(+)-(2S,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313)の還元. (+)-(1S,2S,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanol (338a)及び(+)-(1R,2S,3S)-2,3-bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanol (338b):

1) Lithium tri-*tert*-butoxyaluminumhydride による還元: Lithium tri-*tert*-butoxyaluminumhydride (1.27 g, 5.0 mmol) を THF (10 ml) に加え, -78°C に冷却する. この懸濁液に, (+)-(2S,3S)-2,3-bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313) (1.21 g, 2.0 mmol) の THF 溶液を加え, 攪拌下数時間かけてゆっくり室温まで昇温する. 反応液に 0.2 M リン酸緩衝液を加え過剰の還元剤を分解した後, 塩化メチレンを加え無機物を濾去する. 濾液は, 塩化メチレンで抽出後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9-1:4, v/v) で分離精製し, 無色油状物 (338a) (0.104 g, 8.6 %) 及び無色油状物 (338b) (1.068 g, 88 %) を得た.

(+)-(1S,2S,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanol (338a): IR (neat): 3350 (OH), 1590 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.07 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.97-2.25 (2H, m, 4- H_2), 2.32 (1H, m, 3-H), 2.48 (1H, m, 2-H), 3.17 (1H, d, $J=7.3$ Hz, exchangeable, OH), 3.56 (2H, d, $J=5.8$ Hz, CHCH_2O), 3.88 (1H, dd, $J=5.6, 11.4$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$), 3.98 (1H, dd, $J=4.0, 11.4$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$), 4.46 (1H, m, 1-H), 7.26-7.48 (12H, m, SiPh), 7.54-7.72 (8H, m, SiPh). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +13.9^\circ$ ($c=1.15, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

(+)-(1R,2S,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanol (338b): IR (neat): 3450 (OH), 1585 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60-1.73 (2H, m, 4-H, OH), 1.92 (1H, m, 3-H), 2.10-2.37 (2H, m, 2-H, 4-H), 3.52-3.70 (3H, m, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 3/2$), 3.77 (1H, dd, $J=4.5, 10.4$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 1/2$), 4.03 (1H, m, 1-H), 7.27-7.46 (12H, m, SiPh), 7.56-7.69 (8H, m, SiPh). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.3^\circ$ ($c=1.01, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

2) Sodium borohydride による還元: (+)-(2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313) (1.68 g, 2.8 mmol) の THF (20 ml) 及び水 (3 ml) 溶液に, sodium borohydride (105 mg, 2.8 mmol) を加え, 室温で30分間攪拌する. 反応液に水を加えた後, エーテルで抽出する. エーテル抽出液は飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9-1:4, v/v) で分離精製し, 無色油状物 (338a) (328 mg, 19 %) 及び無色油状物 (338b) (1.330 g, 80 %) を得た.

3) L-Selectride による還元: (+)-(2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313) (135 mg, 0.22 mmol) の THF (2 ml) 溶液に, -78°Cで 1 M L-Selectride/THF (0.24 ml, 0.24 mmol) を徐々に加え, 同温で10分間攪拌する. 反応液に 0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7) を加え, しばらく攪拌した後, 過剰の塩化メチレンで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9-1:4, v/v) で分離精製し, 無色油状物 (338a) (102 mg, 75 %) 及び無色油状物 (338b) (31 mg, 23 %) を得た.

4) DIBAL/CH₂Cl₂ による還元: (+)-(2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313) (55 mg, 0.09 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に, -78°Cで 1 M DIBAL/toluene (0.2 ml, 0.2 mmol) を徐々に加え, 同温で10分間攪拌する. 反応液に 0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7) を加え, しばらく攪拌した後, 過剰の塩化メチレンを加え無機物を濾去する. 濾液は, 塩化メチレンで抽出後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣は分取用TLC (酢酸エチル:ヘキサン=1:4, v/v) で分離精製し, 無色油状物 (338a) (41 mg, 74 %) 及び無色油状物 (338b) (12 mg, 22 %) を得た.

5) DIBAL/toluene による還元: (+)-(2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanone (313) (4.12 g, 6.8 mmol) のトルエン (70 ml) 溶液に, -78°Cで 1 M DIBAL/toluene (8.2 ml, 8.2 mmol) を徐々に加え, 同温で10分間攪拌する. 反応液に 0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7) を加え, しばらく攪拌した後, 過剰の塩化メチレンを加え無

機物を濾去する。濾液は、塩化メチレンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:ヘキサン=1:9-1:4, v/v）で分離精製し、無色油状物 (338a) (3.38 g, 82 %) 及び無色油状物 (338b) (0.69 g, 17 %) を得た。

Chart 103 に関する実験

(1S,2S,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutyl benzoate (416a): (+)-(1S,2S,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanol (338a) (50 mg, 0.082 mmol) のpyridine (1 ml) 溶液に、氷冷攪拌下benzoyl chloride (20 μ l, 0.17 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液に 3-(dimethylamino)propylamine を加えしばらく攪拌した後、水を加えエーテルで抽出する。抽出液は1 N HCl, 水, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（エーテル:ヘキサン=1:9, v/v）で精製し、無色油状物質 (146a) (50 mg, 85 %) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.06 (9H, s, C(CH₃)₂), 2.23-2.40 (2H, m, 4-H), 2.45 (1H, m, 3-H), 2.85 (1H, m, 2-H), 3.71 (2H, d, $J=5.4$ Hz, 3-CH₂O), 3.83 (1H, dd, $J=6.1, 10.5$ Hz, 2-CH₂O x1/2), 3.99 (1H, dd, $J=7.3, 10.5$ Hz, 2-CH₂O x1/2), 5.48 (1H, apparent q, $J=6.5$ Hz, 1-H), 7.21-7.45 (14H, m, arom. H), 7.49-7.72 (9H, m, arom. H), 7.98 (2H, d, $J=7.1$ Hz, COPh).

(1R,2S,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutyl benzoate (416b): 上記方法に準じて (+)-(1R,2S,3S)-2,3-bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanol (338b) をbenzoyl 化した。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.05 (9H, s, C(CH₃)₂), 2.00 (1H, m, 4-H), 2.37 (1H, m, 3-H), 2.48 (1H, m, 4-H), 2.67 (1H, m, 2-H), 3.62-3.74 (3H, m, 3-CH₂O, 2-CH₂O x1/2), 3.83 (1H, dd, $J=4.7, 10.6$ Hz, 2-CH₂O x1/2), 5.13 (1H, apparent q, $J=7.4$ Hz, 1-H), 7.27-7.48 (14H, m, arom. H), 7.52-7.69 (9H, m, arom. H), 8.01-8.07 (2H, m, COPh).

Chart 104 に関する実験

(1*S*,2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutyl benzoate (416a): (+)-(1*R*,2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanol (338b) (700 mg, 1.15 mmol), 安息香酸 (167 mg, 1.37 mmol) 及び triphenylphosphine (362 mg, 1.38 mmol) のベンゼン (10 ml) 溶液に, diethyl azodicarboxylate (217 μ l, 1.38 mmol) を加え, 室温で終夜攪拌する. 反応液は減圧下揮発性物質を溜去した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル:ヘキサン=1:10, v/v) で精製し, 無色油状物 (416a) (791 mg, 97 %) を得た.

(+)-(1*S*,2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanol (338a): (+)-(1*S*,2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutyl benzoate (416a) (790 mg, 1.1 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液に, -78°Cで1 M DIBAL/toluene (2.6 ml, 2.6 mmol) を徐々に加え, 同温で30分間攪拌する. 反応液に0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7) を加え, しばらく攪拌した後, 過剰の塩化メチレンを加え無機物を濾去する. 濾液は, 塩化メチレンで抽出後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル:ヘキサン=1:5, v/v) で分離精製し, 無色油状物 (338a) (644 mg, 95 %) を得た.

第8章第4節に関する実験

Chart 105 に関する実験

(+)-(1*S*,2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-methanesulfonyloxycyclobutane

(339): (+)-(1*S*,2*S*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutanol (338a) (3.38 g, 5.55 mmol) 及び triethylamine (1.4 ml, 10 mmol) の塩化メチレン (25 ml) 溶液に, 0°C で methanesulfonyl chloride (0.64 ml, 8.3 mmol) を加え, 0°C で15分間攪拌する. 反応液に 0.2M リン酸緩衝液を加え, エーテルで抽出する. エーテル抽出液は, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:6, v/v) で精製し粗結晶 (339) (3.88 g, quant.) を得た. この粗結晶をエーテル-ヘキサンより再結晶し, 無色プリズム晶, mp 98-100°C, を得た. IR (nujol): 1585 (C=C) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.04 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.06 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.25-2.53 (3H, m, 3-H, 4-H₂), 2.78 (1H, m, 2-H), 2.87 (3H, s, SO₂CH₃), 3.65 (2H, d, *J*=4.0 Hz, 3-CH₂O), 3.85 (1H, dd, *J*=6.3, 10.5 Hz, 2-CH₂O x1/2), 3.93 (1H, dd, *J*=6.5, 10.5 Hz, 2-CH₂O x1/2), 5.25 (1H, m, 1-H), 7.32-7.50 (12H, m, SiPh), 7.60-7.75 (8H, m, SiPh). [α]_D²⁰ +12.0° (c=1.01, CH₂Cl₂).

(+)-9-[(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutyl]adenine (341):

Adenine (270 mg, 2.0 mmol) の DMF (10 ml) 懸濁液に 60 % sodium hydride (80 mg, 2.0 mmol) を加え, 1時間攪拌する. 反応液に (+)-(1*S*,2*S*,3*S*)-2,3-bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-methanesulfonyloxycyclobutane (339) (690 mg, 1.0 mmol) の DMF (4 ml) 溶液を加え, 145°C で3時間攪拌する. 冷却後0.2 M リン酸緩衝液を加え酢酸エチルで抽出する. 抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を溜去する. 残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=30:1, v/v) で精製し, 無色泡状物質 (335 mg, 46 %) を得た. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.06 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.30-2.65 (3H, m, 3'-H, 4'-H₂), 3.07 (1H, m, 2'-H), 3.62-3.84 (4H, m, CHCH₂O x2), 4.81 (1H, m, 1'-H), 5.61 (2H, br s, NH₂), 7.20-7.52 (12H, m, SiPh), 7.52-

7.75 (8H, m, SiPh), 7.85 (1H, s, 2-H), 8.33 (1H, s, 8-H). $[\alpha]_D^{20} +6.8^\circ$ (c=1.02, CH₂Cl₂).

(-)-9-[(1R,2R,3S)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1-cyclobutyl]adenine (carbocyclic oxetanocin A)

(12): (+)-9-[(1R,2R,3S)-2,3-Bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutyl]adenine (341)

(335 mg, 0.46 mmol) のメタノール溶液 (2 ml) に 4 N HCl/dioxane (0.5 ml, 2.0 mmol) を加え室温で一晩攪拌する。反応液は減圧下溶媒を溜去した後、水を加えエーテル可溶部を除いた後、0.1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和し溶媒を溜去する。粗生成物は HP-20 カラムクロマトグラフィー (水:メタノール=1:0-1:1, v/v) で精製した後、メタノール-エーテルより再結晶し、無色プリズム晶 (12) (85 mg, 74%), mp 159-161°C, を得た。Anal. Calcd C₁₁H₁₅N₅O₂: C, 53.00; H, 6.06; N, 28.10. Found: C, 52.68; H, 5.99; N, 27.93. ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.24 (1H, m, 3'-H), 2.37 (1H, apparent q, J=9.5 Hz, 4'-H), 2.62 (1H, m, 4'-H), 2.88 (1H, m, 2'-H), 3.65-3.74 (4H, m, CHCH₂O x2), 4.71 (1H, apparent q, J=8.5 Hz, 1'-H), 8.20 (1H, s, 2-H), 8.26 (1H, s, 8-H). UV λ_{max} (H₂O) nm (log ε): pH1, 259 (17.87); pH7, 261 (18.92); pH13, 261(18.25). HRMS (FAB) Calcd [C₁₁H₁₅N₅O₂+H]⁺; 250.1304. Found; 250.1305. $[\alpha]_D^{20} -44.7^\circ$ (c=0.98, pyridine).

Chart 106 に関する実験

(+)-2-Amino-9-[(1R,2R,3S)-2,3-bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutyl]-6-(2-methoxyethoxy)purine (343): 2-Amino-6-(2-methoxyethoxy)purine (342) (155 mg, 0.74 mmol) の DMF (4 ml) 懸濁液に lithium hydride (6 mg, 0.75 mmol) を加え、1 時間攪拌する。反応液に (+)-(1S,2S,3S)-2,3-bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-methanesulfonyloxycyclobutane (339) (450 mg, 0.65 mmol) の DMF (1.5 ml) 溶液を加え、145°C で 6 時間攪拌する。冷却後 0.2 M リン酸緩衝液及び酢酸エチルを加え不溶物を濾去した後、酢酸エチルで抽出する。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を溜去する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:酢酸エチル=10:1, v/v) で精製し、無色泡状物質 (343) (88 mg, 30%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.05 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.25-2.60 (3H, m, 3'-H, 4'-H₂), 2.92 (1H, m, 2'-H), 3.44 (3H, s, OCH₃),

3.60-3.94 (6H, m, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 4.50-4.90 (5H, m, 1'-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, NH_2), 7.15-7.55 (12H, m, SiPh), 7.55-7.80 (8H, m, SiPh), 7.67 (1H, s, 8-H). $[\alpha]_D^{20} +22.7^\circ$ ($c=1.02$, CH_2Cl_2).

(+)-9-[(1R,2R,3S)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1-cyclobutyl]guanine (carbocyclic oxetanocin G)

(13): (+)-2-Amino-9-[(1R,2R,3S)-2,3-bis(*t*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-cyclobutyl]-6-(2-methoxyethoxy)purine (343) (7.62 g, 9.52 mmol) のメタノール溶液 (40 ml) に 4 N HCl/dioxane (10 ml, 40 mmol) を加え室温で一晩攪拌する。反応液は減圧下溶媒を溜去し、水を加えエーテル可溶部を除いた後、溶媒を溜去する。残渣に 2 N HCl (200 ml) を加え、1時間加熱還流した後、水酸化ナトリウム溶液で中和し、減圧下溶媒を溜去する。残渣は水より再結晶し無色プリズム晶 (13) (2.0 g, 79%), mp $>250^\circ(\text{dec.})$, を得た。Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 48.97; H, 5.79; N, 25.96. Found: C, 48.84; H, 5.73; N, 25.97. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.18 (1H, m, 3'-H), 2.32 (1H, apparent q, $J=10.0$ Hz, 4'-H), 2.50 (1H, m, 4'-H), 2.79 (1H, m, 2'-H), 3.62-3.74 (4H, m, $\text{CHCH}_2\text{O} \times 2$), 4.54 (1H, apparent q, $J=8.8$ Hz, 1'-H), 7.89 (1H, s, 8-H). UV λ_{max} (H_2O) nm (log ϵ): pH1, 254 (13.85), 278 (9.44); pH7, 253 (13.88), 270(sh) (11.73); pH13, 260(sh) (11.90), 268 (12.54). HRMS(FAB) Calcd $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3+\text{H}]^+$; 266.1253. Found; 266.1251. $[\alpha]_D^{20} +26.5^\circ$ ($c=0.99$, 0.1N NaOH).

引用文献並びに附註

- 1) J.D. Watson, "The molecular biology of the Gene (3rd ed.)," W.A. Benjamin, New York, 1976; 邦訳：三浦謹一郎ほか訳，"ワトソン・改訂・遺伝子の分子生物学（上・下），" 化学同人，1977.
- 2) J. Goodchild, "The Biochemistry of Nucleoside Antibiotics," in "Topics in Antibiotic Chemistry," ed. by P. G. Sammes, John Wiley & Sons, New York (1982), Vol. 6, Part B.
- 3) 守時英喜，"プリン受容体，" "薬物受容体，" 高柳一成編，南山堂，1986，第10章.
- 4) 保険薬事典 平成2年8月版，薬業研究会編，薬業時報社，1990.
- 5) "抗癌剤データ集"，新田和男，塚越茂編，リアライズ社，1984.
- 6) Y. Ichikawa, T. Miwa, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58, 3309 (1985).
- 7) K. Narasaka, Y. Ichikawa, and H. Kubota, *Chem. Lett.*, 1987, 2139.
- 8) Y. Ichikawa, H. Kubota, K. Fujita, T. Okauchi, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 62, 845 (1989).
- 9) N. Shimada, S. Hasegawa, T. Harada, T. Tomisawa, A. Fujii, and T. Takita, *J. Antibiot.*, 39, 1623 (1986); H. Nakamura, S. Hasegawa, N. Shimada, A. Fujii, T. Takita, and Y. Iitaka, *J. Antibiot.*, 39, 1626 (1986).
- 10) Y. Nishiyama, N. Yamamoto, K. Takahashi, and N. Shimada, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32, 1053 (1988).
- 11) H. Hoshino, N. Shimizu, N. Shimada, T. Takita, and T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, 40, 1077 (1987); J. Seki, N. Shimada, K. Takahashi, T. Takita, T. Takeuchi, and H. Hoshino, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33, 773 (1989).
- 12) T. Nagahata, K. Ueda, T. Tsurimoto, O. Chisaka, and K. Matsubara, *J. Antibiot.*, 42, 644 (1989).

- 13) S. Niitsuma, Y. Ichikawa, K. Kato, and T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 28, 3967 (1987);
S. Niitsuma, Y. Ichikawa, K. Kato, and T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4713 (1987).
- 14) Y. Ichikawa, A. Narita, A. Shiozawa, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1919.
- 15) "臓器移植後のウイルス感染症の化学療法", 第2回抗ウイルス化学療法研究会, 東京, 1991, 抄録集, pp.19-22.
- 16) "生化学辞典", 東京化学同人, 1984.
- 17) "抗ウイルス剤", 小野寺一清・佐々木和也著, 学会出版センター, 1991; 螺良英郎, 辻順子, *医薬ジャーナル*, 21, 25 (1985); 上田亨, *発酵と工業*, 43, 310 (1985); 茂田士郎, *感染症*, 15, 218 (1985); 中尾亨, *月刊薬事*, 28, 35 (1986); 川名林治, *医薬ジャーナル*, 22, 1127 (1986); 千田光一, 高須俊明, *総合臨床*, 40, 278 (1991); 木村哲, *総合臨床*, 40, 285 (1991).
- 18) R. Dolin, *Science*, 227, 1296 (1985); R. K. Robins, *Chemical & Engineering News*, January 27, 28 (1986); E. De Clercq, *Advances in Drug Research*, 17, 1 (1988).
- 19) E. D. Reines and P. A. Gross, *Med. Clin. North Am.*, 72, 691 (1988).
- 20) "微生物薬品化学", 上野芳夫・大村智編, 南江堂, 1986, 第6章.
- 21) W. H. Prusoff, *Biochim. Biophys. Acta*, 32, 295 (1959).
- 22) M. Privat de Garilhe and J. de Rudder, *Compt. Rend.*, 259, 2725 (1964).
- 23) G. B. Elion, P. A. Furman, J. A. Fyfe, P. de Miranda, L. Beauchamp, and H. J. Shaeffer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 74, 5716 (1977); H. J. Shaeffer, L. Beauchamp, P. de Miranda, G. B. Elion, D. J. Bauer, and P. Collins, *Nature (London)*, 272, 583 (1978).
- 24) D. I. Dorsky and C. S. Crumpacker, *Annals of Internal Medicine*, 107, 859 (1987).
- 25) C. K. Chu and S. J. Cutler, *J. Heterocyclic Chem.*, 23, 289 (1986).
- 26) K. K. Ogilvie, U. O. Cheriyan, B. K. Radatus, K. O. Smith, K. S. Galloway, and W.

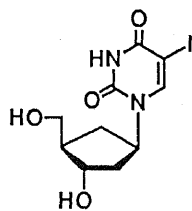
- L. Kennell, *Can. J. Chem.*, 60, 3005 (1982); K. O. Smith, K. S. Galloway, W. L. Kennell, K. K. Ogilvie, and B. K. Radatus, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 22, 55 (1982); W. T. Ashton, J. D. Karkas, A. K. Field, and R. L. Tolman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 108, 1716 (1982); Y.-C. Cheng, E.-S. Huang, J.-C. Lin, E.-C. Mar, J. S. Pagano, G. E. Dutschman, and S. P. Grill, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 80, 2767 (1983); J. C. Martin, C. A. Dvorak, D. F. Smee, T. R. Matthews, and J. P. H. Verheyden, *J. Med. Chem.*, 26, 759 (1983); E.-C. Mar, Y.-C. Cheng, and E.-S. Huang, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 24, 518 (1983).
- 27) P. Fan-Havard, M. C. Nahata, and M. T. Brady, *J. Clin. Pharm. Ther.*, 14, 329 (1989); D. Faulds and R. C. Heel, *Drugs*, 39, 597 (1990).
- 28) T. Matthews and R. Boehme, *Rev. Infect. Dis.*, 10, suppl. 3, S490 (1988). 最近になり, HCMV が^s ganciclovir (16) を特異的にリン酸化する酵素を持っているということが明らかになりつつある。²⁹⁾
- 29) E. Litter, A. D. Stuart, and M. S. Chee, *Nature*, 358, 6382 (1992).
- 30) U. K. Pandit, W. F. A. Grose, and T. A. Eggelte, *Synthetic Commun.*, 2, 345 (1972); M. R. Harnden and R. L. Jarvest, *Tetrahedron Lett.*, 26, 4265 (1985); M. R. Harnden, R. L. Jarvest, T. H. Bacon, and M. R. Boyd, *J. Med. Chem.*, 30, 1636 (1987); R. A. V. Hodge and R. M. Perkins, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33, 223 (1989).
- 31) T. A. Krenitsky, W. W. Hall, P. de Miranda, L. M. Beauchamp, H. J. Shaeffer, and P. D. Whiteman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81, 3209 (1984).
- 32) M. R. Harnden, R. L. Jarvest, M. R. Boyd, D. Sutton, and R. A. V. Fodge, *J. Med. Chem.*, 32, 1738 (1989); R. A. V. Hodge, D. Sutton, M. R. Boyd, M. R. Harnden, and R. L. Jarvest, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33, 1765 (1989).
- 33) H. Machida, S. Sakata, A. Kuninaka, and H. Yoshino, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 20, 47 (1981); H. Machida, A. Kuninaka, and H. Yoshino, *Antimicrob. Agents*

- Chemother.*, 21, 3587 (1982); H. Machida and J. Takezawa, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 691 (1990). 最近, brovavir (20) という化学名は sorivudine (20) という化学名に変更された.
- 34) 新村真人, 西村武二, 小川秀興, 朝田康夫, 石井淳, 高橋理明, *臨床とウイルス*, 18, 115 (1990); 高橋理明, 東匡伸, 茂田士郎, 新村真人, 今西二郎, 石井淳, *臨床とウイルス*, 18, 127 (1990).
- 35) E. De Clercq, J. Descamps, P. De Somer, P. J. Barr, A. S. Jones, and R. T. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 76, 2947 (1979); P. C. Maudgal, E. De Clercq, J. Descamps, L. Missotten, P. De Somer, R. Busson, H. Vanderhaeghe, G. Verhelst, R. T. Walker, and A. S. Jones, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17, 261 (1980).
- 36) R. M. Baum, *Chemical & Engineering News*, December 1, 7 (1986); R. Dagani, *Chemical & Engineering News*, December 8, 7 (1986); E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 29, 1561 (1986); H. Mitsuya and S. Broder, *Nature*, 325, 773 (1987); E. De Clercq, *TIPS-September 1987*, 8, 339.
- 37) R. Yarchoan, H. Mitsuya, and S. Broder, *Am. J. Med.*, 87, 191 (1989); J. L. Marx, *Science*, 244, 287 (1989).
- 37a) 1992年になり, DDI (24) が日本でも, また DDC (22) が米国で治療薬として承認された.
- 38) J. P. Horwitz, J. Chua, and M. Noel, *J. Org. Chem.*, 29, 2076 (1964).
- 39) H. Mitsuya, K. J. Weinfeld, P. A. Furman, M. H. St. Clair, S. Nisinoff-Lehrmen, R. C. Gallo, D. P. Bolognesi, D. W. Barry, and S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 82, 7096 (1985).
- 40) M. S. Hirsch, *J. Infect. Dis.*, 157, 427 (1988); G. D. Morse, J. L. Lechner, J. A. Santora, and S. L. Rozek, *DICP, Ann. Pharmacother.*, 24, 754 (1990).
- 41) Synthesis: For example, M. J. Robins and R. K. Robins., *J. Am. Chem. Soc.*, 86,

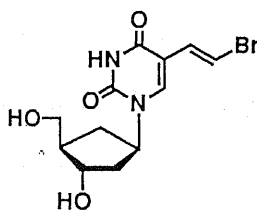
- 3585 (1964); J. P. Horwitz, J. Chua, M. A. Da Rooge, M. Noel, and I. L. Klundt, *J. Org. Chem.*, 31, 205 (1966); J. P. Horwitz, J. Chua, M. Noel, and J. T. Donatti, *J. Org. Chem.*, 32, 817 (1967); V. Farina and D. A. Benigri, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1239 (1988); C. K. Chu, V. S. Bhadti, B. Doboszewski, Z. P. Gu, Y. Kosugi, K. C. Pullaiah, and P. Van Roey, *J. Org. Chem.*, 54, 2217 (1989) and references therein; M. M. Mansuri, J. E. Starrett, Jr., J. A. Vos, D. R. Tortolani, P. R. Brodfueher, H. G. Howell, and J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, 54, 4780 (1989); 松田彰, 有機合成化学協会誌, 48, 907 (1990).
- 42) Anti-HIV activity: For example, H. Mitsuya and S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 83, 1911 (1986); J. Balzarini, G.-J. Kang, M. Dalal, P. Herdewijin, E. De Clercq, S. Broder, and D. G. Johns, *Mol. Pharm.*, 32, 162 (1987); G. Ahluwalia, D. A. Cooney, H. Mitsuya, A. Fridland, K. P. Flora, Z. Hao, M. Dalal, S. Broder, and D. G. Johns, *Biochem. Pharmacol.*, 36, 3797 (1987), C. K. Chu, R. F. Schinazi, B. H. Arnold, D. L. Cannon, B. Doboszewski, V. B. Bhadti, and Z. Gu, *Biochem. Pharmacol.*, 37, 3543 (1988); M. M. Mansuri, J. E. Starrett, Jr., I. Ghazzouli, M. J. M. Hitchcock, Z. Sterzycki, V. Brankovan, Y.-S. Lin, E. M. August, W. H. Prusoff, J.-P. Sommadossi, and J. C. Martin, *J. Med. Chem.*, 32, 461 (1989); R. Yaochoan, H. Mitsuya, R. V. Thomas, J. M. Pluda, N. R. Hartman, C.-F. Perno, K. S. Marczyk, J.-P. Allain, D. G. Johns, and S. Broder, *Science*, 245, 412 (1989).
- 43) R. Vince, M. Hua, J. Brownell, S. Daluge, F. Lee, W. M. Shannon, G. C. Lavelle, J. Qualls, O. S. Weislow, R. Keiser, P. G. Canonico, R. H. Shultz, V. L. Narayanan, J. G. Mayo, R. H. Shoemaker, and M. R. Boyd, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 156, 1046 (1988); E. L. White, W. B. Parker, L. J. Macy, S. C. Shaddix, G. McCaleb, J. A. Secrist III, R. Vince, and W. M. Shannon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 161, 393 (1989); R. Vince and M. Hua, *J. Med. Chem.*, 33, 17 (1990).

- 44) R. Vince and J. Brownell, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 168, 912 (1990); S. G. Carter, J. A. Kessler, and C. D. Rankin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 1297 (1990).
- 46) J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. Sidwell, and L. N. Simon, *J. Med. Chem.*, 15, 1150 (1972).
- 47) R. K. Robins, P. C. Srivastava, V. L. Narayanan, J. Plowman, and K. D. Paull, *J. Med. Chem.*, 25, 107 (1982).
- 48) 水野義久, "核酸化学", 朝倉書店, 1970.
- 49) Y. Mizuno, "The Organic Chemistry of Nucleic Acids," Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1986.
- 50) T. Kusaka, H. Yamamoto, M. Shibata, M. Muroi, T. Kishi, and K. Mizuno, *J. Antibiotics*, A21, 255 (1968).
- 51) S. Yagimura, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudata, M. Hayashi, and M. Otani, *J. Antibiotics*, 34, 359 (1981); M. Hayashi, S. Yagimura, H. Yoshioka, and K. Nakatsu, *J. Antibiotics*, 34, 675 (1981).
- 52) S. Omura, H. Tanaka, H. Kuga, and N. Imamura, *J. Antibiotics*, 39, 309 (1986).
- 53) T. Kanazaki, E. Higashide, H. Yamamoto, M. Shibata, K. Nakazawa, H. Iwasaki, T. Takawaka, and A. Miyake, *J. Antibiotics*, A15, 93 (1962).
- 54) A. D. Argoudelis, L. Baczynsky, M. T. Kuo, A. L. Laborde, O. K. Sebek, S. E. Truesdell, and F. B. Shiliday, *J. Antibiotics*, 40, 750 (1987).
- 55) P. Herdewijn, J. Balzarini, E. De Clercq, and H. Vanderhaeghe, *J. Med. Chem.*, 28, 1385 (1985).
- 56) V. E. Marquez and M.-I. Lim, *Med. Res. Rev.*, 6, 1 (1986) and references therein.
- 57) J. A. Secrist III, J. A. Montgomery, Y. F. Shealy, C. A. O'Dell, and S. J. Clayton, *J. Med. Chem.*, 30, 746 (1987).

- 58) K. Biggadike, A. D. Borthwick, A. M. Exall, B. E. Kirk, S. M. Roberts, and P. Youds, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1083.
- 59) A. D. Borthwick, S. Butt, K. Biggadike, A. M. Exall, S. M. Roberts, P. M. Youds, B. E. Kirk, B. R. Booth, J. M. Cameron, S. W. Cox, C. L. P. Marr, and M. D. Shill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 656.
- 60) J. Beres, Gy. Sagi, I. Tomoskozi, L. Gruber, E. Baitz-Gacs, L. Otvos, and E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 33, 1353 (1990).
- 61) 例外として最近, C-IDU 及び C-BVDU のそれぞれの両光学異性体が, 強度に差があるものの全て抗 HSV-1 作用を示すことが報告された; J. Balzarini, H. Baumgartner, M. Bodenteich, E. De Clercq, and H. Griengel, *J. Med. Chem.*, 32, 1861 (1989); J. Balzarini, E. De Clercq, H. Baumgartner, M. Bodenteich, and H. Griengel, *Mol. Pharmacol.*, 37, 395 (1990).



C-IDU



C-BVDU

- 62) 科学, 57, 62 (1987).
- 63) S.-K. Kang and I.-H. Cho, *Tetrahedron Lett.*, 30, 743 (1989).
- 64) R. Zamboni, S. Milette, and J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, 24, 4899 (1983).
- 65) R. Zamboni, S. Milette, and J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5835 (1984).
- 66) S.-Y. Chen and M. M. Joullie, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5027 (1983).
- 67) S. Y. Ko, A. W. M. Lee, S. Masamune, L. A. Reed III, K. B. Sharpless, and F. Walker, *Tetrahedron*, 46, 245 (1990).
- 68) W. R. Roush, J. A. Straub, and M. S. VanNieuwenh ze, *J. Org. Chem.*, 56, 1636 (1991).

- 69) R. E. Deriaz, W. G. Overend, M. Dacey, E. G. Teece, and L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 1949, 1879; S. Honda, K. Izumi, K. Takiura, *Carbohydr. Res.*, 23, 427 (1972).
- 70) I. Ziderman and E. Dimant, *J. Org. Chem.*, 31, 223 (1966); I. Ziderman and E. Dimant, *J. Org. Chem.*, 32, 1267 (1967).
- 71) G. Nakaminami, S. Shioi, Y. Sugiyama, S. Isemura, M. Shibuya, and M. Nakagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45, 2624, (1972).
- 72) T. Harada and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1981, 1109.
- 73) M. Murakami and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1982, 241.
- 74) T. Shono, N. Kise, and T. Suzumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 259 (1984).
- 75) A. P. Kozikowski and A. K. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 5788 (1982); A. P. Kozikowski and A. K. Ghosh, *J. Org. Chem.*, 49, 2762 (1984).
- 76) J. Mulzer, M. Kappert, G. Huttner, and I. Jibril, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 23, 704 (1984).
- 77) J. Nokami, H. Ogawa, S. Miyamoto, T. Mandai, S. Wakabayashi, and J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, 29, 5181 (1988).
- 78) P. A. Bartlett, "Olefin Cyclization Processes That Form Carbon-Heteroatom Bonds," in "Asymmetric Synthesis," ed. by J. D. Morrison, Academic Press, Inc., Orland, 1984, Vol. 3, Chap. 6, pp. 417-425; M. D. Dowle and D. I. Davies, *Chem. Soc. Rev.*, 8, 171 (1979).
- 79) P. A. Bartlett and J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 3950 (1978).
- 80) A. R. Chamberlin, M. Dezube, and P. Dusssaurlt, *Tetrahedron Lett.*, 22, 4611 (1981); A. R. Chamberlin, M. Dezube, P. Dusssaurlt, and M. C. McMills, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5819 (1983).
- 81) Y. Tamura, M. Mizutani, Y. Furukawa, S. Kawamura, Z. Yoshida, K. Yanagi, and M. Minobe, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 1079 (1984).

- 82) 本研究中, alkenamide を AcOH-H₂O₂ で処理すると lactone 化が進行し, mCPBA-NaHCO₃ で処理すると, 単離は困難だが epoxide が生成するということが報告された; M. Majewski and V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, 49, 2682 (1984).
- 83) 本研究報告後に, mCPBA と Amberlist-15 を用いる alkenoic acid 類の oxylactonization 反応についての研究が報告された; C. W. Jefford and Y. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1513.
- 84) 本研究報告後に, mCPBA を用いる 3-silyl-4-hexenamide 類の oxylactonization 反応についての研究が報告された; A. T. Russell and G. Procter, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2041 (1987); A. T. Russell and G. Procter, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2045 (1987); G. Procter, A. T. Russell, P. J. Murphy, T. S. Tan, and A. N. Mather, *Tetrahedron*, 44, 3953 (1988).
- 85) D. Seebach and H. F. Leitz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 10, 501 (1971).
- 86) 少量しか得られず精製も不十分であるが, 以下の特徴的なシグナルを示す化合物が得られた: NMR (CDCl₃) δ : 6.17 (1H, dd?), 7.43 (1H, dd?). [ref.⁸⁷⁾ NMR (CDCl₃) δ : 6.20 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=1.5, 6.0$ Hz)]
- 87) B. Hafele and V. Jager, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 85.
- 88) H. B. Henbest and R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 1957, 1958; P. Chamberlain, M. L. Roberts, and G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. (B)*, 1970, 1374; S. A. Cereface and E. K. Fields, *J. Org. Chem.*, 41, 355 (1976).
- 89) A. S. Narula, *Tetrahedron Lett.*, 22, 2017 (1981); A. S. Rao, S. K. Paknikar, and J. G. Kirtane, *Tetrahedron*, 39, 2323 (1983).
- 89a) F. Johnson, *Chem. Rev.*, 68, 375 (1968).
- 90) R. Kavcic and B. Plesnicar, *J. Org. Chem.*, 35, 2033 (1970).
- 91) K. N. Houk, S. R. Moses, Y.-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jager, R. Schohe, and F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 3880 (1984).

- 92) J. Skerjanc, A. Regent, and B. Plesnicar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 1007.
- 93) E. Fischer and B. Helferich, *Chem. Ber.*, 47, 210 (1914); E. Fischer and B. Helferich, *Chem. Ber.*, 47, 1377 (1914); J. Davoll, B. Lythgoe, and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1948, 967; J. Davoll and B. A. Lowy, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1650 (1951).
- 94) G. E. Hilbert and T. B. Johnson, *J. Am. Soc. Chem.*, 52, 4489 (1930); T. Ueda and H. Nishino, *J. Am. Soc. Chem.*, 90, 1678 (1968).
- 95) N. Yamaoka, K. Aso, and H. Matsuda, *J. Org. Chem.*, 30, 149 (1965); N. Shiraishi, H. Sugiyama, and T. Tuzimura, *Agr. Biol. Chem.*, 35, 1151 (1971).
- 96) T. Sato, T. Shimadate, and Y. Ishido, *Nippon Kagaku Zasshi*, 81, 1440 (1960); Y. Ishido, A. Hosono, K. Fujii, Y. Kikuchi, and T. Saito, *Nippon Kagaku Zasshi*, 87, 752 (1966).
- 97) T. Nishimura, B. Shimizu, and I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 1470 (1963); T. Nishimura and B. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.*, 13, 803 (1965); L. Birkofer, A. Ritter, and H. P. Kuelthau, *Angew. Chem.*, 75, 209 (1963); H. Vorbruggen and U. Niedballa, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 10, 657 (1971); E. Wittenburg, *Z. Chem.*, 4, 303 (1964).
- 98) U. Niedballa and H. Vorbruggen, *J. Org. Chem.*, 39, 3664 (1974); U. Niedballa and H. Vorbruggen, *J. Org. Chem.*, 39, 3668 (1974); U. Niedballa and H. Vorbruggen, *J. Org. Chem.*, 39, 3672 (1974).
- 99) Y. Furukawa and M. Honjo, *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 1076 (1968); R. L. Shone, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 993; H. Vorbruggen and G. Bennua, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 1339.
- 100) B. R. Baker, *Ciba Found. Symp. Chem. Biol. Purines*, 1956, p.122
- 101) T. Inoue and I. Kuwajima, *J. Chem. Soc. Chem., Commun.*, 1980, 251.

- 102) W. Wierenga and H. I. Skulnick, *Carbohydr. Res.*, 90, 41 (1981).
- 103) J. J. Fox, N. C. Yung, I. Wempen, and M. Hoffer, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4066 (1961); M. J. Robins and R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 4934 (1965); R. Duschinsky, T. Gabriel, M. Hoffer, J. Berger, E. Titsworth, E. Grunberg, J. H. Burchenal, and J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, 9, 566 (1966); J. Cadet, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides*, 2, 459 (1975); E. Chan, S. R. Putt, and H. D. H. Showalter, *J. Org. Chem.*, 47, 3457 (1982); T. Yamaguchi and M. Saneyoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 1441 (1984); R. Noyori and M. Hayashi, *Chem. Lett.*, 1987, 57.
- 104) T.-L. Su, K. A. Watanabe, R. F. Schinazi, and J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, 29, 151 (1986); J. A. Montgomery, A. T. Shortnacy, D. A. Carson, and J. A. Secrist III, *J. Med. Chem.*, 29, 2389 (1986), H. G. Howell, P. R. Brodfueher, S. P. Brundidge, D. A. Benigni, and C. Sapiro, Jr., *J. Org. Chem.*, 53, 85 (1988); L. W. Hertel, J. S. Kroin, J. W. Misner, and J. M. Tustin, *J. Org. Chem.*, 53, 2406 (1988).
- 105) R. Noyori and M. Hayashi, *Chem. Lett.*, 1987, 57. [arabinose 型]
- 106) G. Gosselin, M.-C. Bergogne, J. De Rudder, E. De Clercq, and J.-L. Imbach, *J. Med. Chem.*, 30, 982 (1987). [lyxose 型]
- 107) Z. Kazimierczuk, H. B. Cottam, G. R. Revankar, and R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 6379 (1984); H. B. Cottam, Z. Kazimierczuk, S. Geary, P. A. McKernan, G. R. Revankar, and R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, 28, 1461 (1985); H. B. Cottam and R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.*, 25, 361 (1988); F. Seela and W. Bourgeois, *Heterocycles*, 26, 1755 (1987); F. Seela, H.-P. Muth, and U. Bindig, *Synthesis*, 1988, 670; F. Seela, B. Westermann, and U. Bindig, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 697; F. Seela and W. Bourgeois, *Synthesis*, 1988, 938; F. Seela and W. Bourgeois, *Synthesis*, 1989, 912; F. Seela and W. Bourgeois, *Synthesis*, 1990, 945; P. Serafinowski, *Synthesis*, 1990, 757; F. Focher, C. Hildebrand, S. Freese, G.

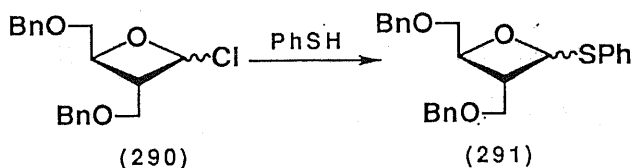
- Ciarrocchi, T. Noonan, S. Sangalli, N. Brown, S. Spadari, and G. Wright, *J. Med. Chem.*, 31, 1496 (1988); H. Kawakami, H. Matsushita, M. Shibagaki, Y. Naoi, K. Itoh, and H. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, 1989, 1365.
- 108) A. Kolb, T. H. Dinh, and J. Igolen, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, 3447.
- 109) F. Seela and D. Winkeler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 18, 536 (1979); W. Bourgeois and F. Seela, *J. Chem. Soc., Parkin Trans. 1*, 1991, 279.
- 110) M. Horii, E. Ito, T. Takita, G. Koyama, T. Takeuchi, and H. Umezawa, *J. Antibiot.*, 17A, 96 (1964); N. Bobek, J. Farkas, and F. Sorm, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 4611; E. M. Acton, K. J. Ryan, D. W. Henry, and L. Goodman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1971, 986.
- 111) H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka, and Y. Tanaka, *J. Antibiot.*, 17A, 148 (1964); L. Kalvoda, J. Farkas, and F. Sorm, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 2297; H. P. Albrecht, D. B. Reke, and J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, 38, 1836 (1973); G. Trummlitz and J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, 38, 1841 (1973).
- 112) C. K. Chu, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, 12, 817 (1975); C. K. Chu, I. Wempen, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, 41, 2793 (1976).
- 113) S. Hanessian and A. G. Pernet, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 33, 111 (1976); J. G. Buchanan and R. H. Wightman, "The Chemistry of Nucleoside Antibiotics," in "Topics in Antibiotic Chemistry," ed. by P. G. Sammes, John Wiley & Sons, New York (1982), Vol. 6, Part C; U. Hacksell and G. D. Daves, Jr., "The Chemistry and Biochemistry of C-Nucleosides and C-Arylglycosides," in "Progress in Medicinal Chemistry," ed. by G. P. Ellis and G. B. West, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1985, Vol. 22; 渡辺恭一, 有機合成化学協会誌, 45, 212 (1987).
- 113a) R. K. Ness, D. L. MacDonald, and G. G. Fletcher, Jr., *J. Org. Chem.*, 26, 2895

- (1961).
- 113b) K. Narasaka, T. Sakuma, T. Uchimaru, and D. Guedin-Vuong, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 2954 (1984).
- 114) U. Niedballa and H. Vorbruggen, *J. Org. Chem.*, 39, 3654 (1974).
- 115) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, and S. Shoda, *Chem. Lett.*, 1984, 1529.
- 116) M. Joaquina and S. A. Amaral, *J. Chem. Soc. C*, 1969, 2495.
- 117) V. Gutmann, "The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions," Plenum Press, New York, 1978.
- 118) M. Joaquina, S. A. Amaral, G. C. Barrett, H. N. Rydon, and J. E. Willett, *J. Chem. Soc. C*, 1966, 807; P. M. Hardy, H. N. Rydon, and R. C. Thompson, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2525.
- 119) T. Okauchi, H. Kubota, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, 1989, 801.
- 120) N. Shimada, S. Hasegawa, S. Saito, T. Nishikiori, A. Fujii, and T. Takita, *J. Antibiot.*, 40, 1788 (1987).
- 121) D. W. Norbeck, and J. B. Kramer, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7217 (1988).
- 121a) M. J. Robins, F. Hansske, N. H. Low, and J. I. Park, *Tetrahedron Lett.*, 26, 367 (1985); A. F. Russel, S. Greenberg, and J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 4025 (1973).
- 121b) K. E. Pfitzer and J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3027 (1963).
- 121c) M. Regitz, *Synthesis*, 1972, 351; R. Fusco, G. Bianchetti, D. Pocar, and R. Ugo, *Chem. Ber.*, 96, 802 (1963); C. J. Cavender and V. J. Shiner, *J. Org. Chem.*, 37, 3567 (1972).
- 121d) Wolf rearrangement: H. Meier and K.-P. Zeller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 14, 32 (1975); D. Redmore and C. D. Gutsche, "Advances in Alicyclic Chemistry," ed. by H. Hart and G. J. Karabatsos, Academic Press, New York, pp.125-136; W. J. Baron, M.

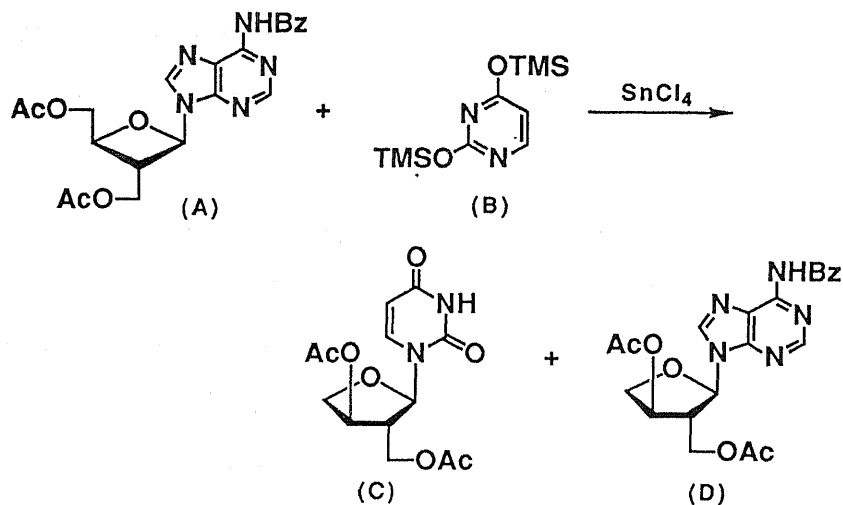
- R. Decamp, M. E. Hendrick, M. Jones, R. H. Levin, and M. B. Sohn, "Carbenes, " Vol. 1, ed. by M. Jones and R. A. Moss, Wiley, New York, pp.117-125
- 121e) Reduction of the methyl ester and then N-debenzoylation.
- 121f) Desilylation.
- 122) S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Kato, and T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4743 (1988); 西山繁, 山村庄亮, 有機合成化学協会誌, 49, 670 (1991).
- 123) R. Hambalek, and G. Just, *Tetrahedron Lett.*, 31, 5445 (1990).
- 124) F. X. Wilson, G. W. J. Fleet, K. Vogt, Y. Wang, D. R. Witty, S. Choi, R. Storer, P. L. Myers, and C. J. Wallis, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6931 (1990).
- 124a) Peterson fragmentation: D. J. Peterson, *J. Org. Chem.*, 33, 780 (1986).
- 124b) Bromine water oxidation of the lactol to the lactone.
- 125) D. W. Norbeck, W. Rosenbrook, D. Grampovnik, T. Herrin, K. Marsh, J. Bauch, J. Plattner, W. Shannon, and G. Arnett, 31th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract # 1233 (1991).
- 126) S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Kato, and T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4739 (1988).
- 126a) K. S. Kim, Y. H. Song, B. H. Lee, and C. S. Hahn, *J. Org. Chem.*, 51, 404 (1986).
- 127) E. M. Acton, R. N. Goerner, H. S. Uh, K. J. Ryan, D. W. Henry, C. E. Cass, and G. A. LePage, *J. Med. Chem.*, 22, 518 (1979).
- 128) M. A. Tius and H. A. Fauq, *J. Org. Chem.*, 48, 4131 (1983).
- 129) S. Nishiyama, T. Ohgiya, S. Yamamura, K. Kato, M. Nagai, and T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 31, 705 (1990).
- 130) G. N. Austin, G. W. J. Fleet, J. M. Peach, K. Prout, and J. C. Son, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4741 (1987); G. W. J. Fleet, J. C. Son, J. M. Peach, and T. A. Hamor, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1449 (1988); G. W. J. Fleet, J. C. Son, K. Vogt, J. M. Peach,

- and T. A. Hamor, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1451 (1988); D. R. Witty, G. W. J. Fleet, K. Vogt, F. X. Wilson, Y. Wang, R. Storer, P. L. Myers, and C. J. Wallis, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4787 (1990); F. X. Wilson, G. W. J. Fleet, D. R. Witty, K. Vogt, Y. Wang, R. Storer, P. L. Myers, and C. J. Wallis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1, 525 (1990); Y. Wang, G. W. J. Fleet, R. Storer, P. L. Myers, C. J. Wallis, O. Doherty, D. J. Watkin, K. Vogt, D. R. Witty, F. X. Wilson, and J. M. Peach, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1, 527 (1990); D. R. Witty, G. W. J. Fleet, S. Choi, K. Vogt, F. X. Wilson, Y. Wang, R. Storer, P. L. Myers, and C. J. Wallis, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6927 (1990); R. P. Elliott, G. W. J. Fleet, K. Vogt, F. X. Wilson, Y. Wang, D. R. Witty, R. Storer, P. L. Myers, and C. J. Wallis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1, 715 (1990); Y. Wang, G. W. J. Fleet, F. X. Wilson, R. Storer, P. L. Myers, C. J. Wallis, O. Doherty, D. J. Watkin, K. Vogt, D. R. Witty, and J. M. Peach, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1675 (1991).
- 131) D. H. R. Barton, D. Crich, and B. Motherwell, *Tetrahedron*, 41, 3901 (1985).
- 132) G. A. Jacobs, J. A. Tino, and R. Zahler, *Tetrahedron Lett.*, 30, 6955 (1989); T. Maruyama, Y. Sato, T. Horii, H. Shiota, K. Nitta, T. Shirasaka, H. Mitsuya, and M. Honjo, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 2719 (1990); H. Boumchita, M. Legraverend, C. Huel, and E. Bisagni, *J. Heterocyclic Chem.*, 27, 1815 (1990); M. Kitagawa, S. Hasegawa, S. Saito, N. Shimada, and T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 32, 3531 (1991).
- 133) M. Honjo, T. Maruyama, Y. Sato, and T. Horii, *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 1413 (1989).
- 134) W. A. Slusarchyk, M. G. Young, G. S. Bisacchi, D. R. Hockstein, and R. Zahler, *Tetrahedron Lett.*, 30, 6453 (1989).
- 135) G. S. Bisacchi, A. Braitman, C. W. Cianci, J. M. Clark, A. K. Field, M. E. Hagen, D. R. Hockstein, M. F. Malley, T. Mitt, W. A. Slusarchyk, J. E. Sundeen, B. J. Terry, A. V. Tuomari, E. R. Weaver, M. G. Young, and R. Zahler, *J. Med. Chem.*, 34, 1415 (1991).

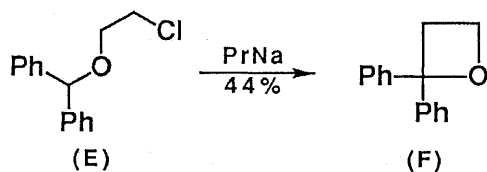
- 136) S. Ahmad, *Tetrahedron Lett.*, 32, 6997 (1991).
- 137) D. W. Norbeck, E. Kern, S. Hayashi, W. Rosenbrook, H. Sham, T. Herrin, J. J. Plattner, J. Erickson, J. Clement, R. Swanson, N. Shipkowitz, D. Hardy, K. Marsh, G. Arnett, W. Shannon, S. Broder, and H. Mitsuya, *J. Med. Chem.*, 33, 1281 (1990).
- 138) C.-N. Hsiao and S. M. Hannick, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6609 (1990).
- 138a) R. Wenger, *Helv. Chim. Acta.*, 66, 2308 (1983).
- 139) N. Katagiri, H. Sato, and C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 288 (1990).
- 140) K. C. Brannock, R. D. Burpitt, and J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.*, 29, 940 (1964).
- 141) H. N. Cripps, J. K. Williams, and W. H. Sharkey, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2723 (1959).
- 142) Y. Hayashi and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, 1989, 793.
- 142a) 奈良坂紘一, 林雄二郎, 私信, 1988年10月.
- 143) B. M. Trost, R. LaRochelle, and M. J. Bogdanowicz, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 3449; B. M. Trost and M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 3773 (1971); M. J. Bogdanowicz and B. M. Trost, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 887; J. R. Salaunet and J. M. Conia, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1971, 1959.
- 144) F. Feist, *Chem. Ber.*, 26, 747 (1893); A. T. Blomquist and D. T. Longone, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2012 (1959).
- 145) W. von E. Doering and H. D. Roth, *Tetrahedron*, 26, 2825 (1970).
- 146) Fleet ら¹²⁴⁾はグリコシル化反応の原料となる oxetanosyl chloride (290) を合成したが, 不安定なため, phenyl sulfide 体 (291) として単離している (第6章参照).



- 147) 加藤ら¹⁴⁸⁾は、トランスグリコシル化反応を目的として、保護した oxetanocin A (A)とシリル化した uracil (B)を四塩化スズ触媒で反応したところ、oxetane環を有する化合物ではなく、環拡大した furanoside (C, D)を得た。



- 148) K. Kato, T. Minami, T. Takita, S. Nishiyama, S. Yamamura, and H. Naganawa, *Tetrahedron Lett.*, 30, 2269 (1989); S. Nishiyama, T. Ohgiya, S. Yamamura, K. Kato, M. Nagai, and T. Takita, *Tetrahedron Lett.*, 31, 705 (1990).
- 149) Glycidyl ether 類の環化反応以外には化合物 (E) の環化反応¹⁵⁰⁾が知られているのみ。



- 150) S. Searles, Jr., in "Heterocyclic Compounds with Three- or Four-Membered Rings," Part 2, ed. by A. Weissberger, Interscience, New York, N.Y., 1964, p.1043.
- 151) W. C. Still, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 2115.
- 152) C. W. Bird and J. Thomas, *Chem. Ind. (London)*, 1985, 600.
- 153) Y. Ichikawa, S. Niitsuma, K. Kato, and T. Takita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 625.

- 154) 新妻節子, 私信. 1988年4月.
- 155) C. W. Bird and N. Hormozi, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3501 (1990).
- 156) J. Gelas and D. Horton, *Carbohydr. Res.*, 45, 181 (1975).
- 157) 当初この反応をスルホラン中 bis(*p*-nitrophenyl)phosphate 存在化で行ない, 収率 37%で化合物 (226) を得たと報告¹³⁾した. 後に, 反応条件を検討した結果, 四塩化スズを用いると収率が向上することが判明した.
- 158) K. Omura and D. Swern, *Tetrahedron*, 34, 1651 (1978).
- 159) R. Pappo, D. S. Allen, R. U. Lemieux, and W. S. Johnson, *J. Org. Chem.*, 21, 478 (1956).
- 160) A. D. Borthwick and K. Biggadike, *Tetrahedron*, 48, 571 (1992).
- 161) Y. F. Shealy and C. A. O'Dell, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2231; Y. F. Shealy, C. A. O'Dell, W. M. Shannon, and G. Arnett, *J. Med. Chem.*, 27, 1416 (1984).
- 162) A. D. Borthwick, S. Butt, K. Biggadike, A. M. Exall, S. M. Roberts, P. M. Youds, B. E. Kirk, B. R. Booth, J. M. Cameron, S. W. Cox, C. L. P. Marr, and M. D. Shill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 656.
- 163) K. Biggadike, A. D. Borthwick, A. M. Exall, B. E. Kirk, S. M. Roberts, and P. Youds, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1083.
- 164) M. Yoshikawa, T. Nakae, B. C. Cha, Y. Yokokawa, and I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 545 (1989); M. Yoshikawa, Y. Okaichi, B. C. Cha, Y. Yokokawa, and I. Kitagawa, *Tetrahedron*, 46, 7459 (1990).
- 165) K. Narasaka, M. Inoue, and N. Okada, *Chem. Lett.*, 1986, 1109; K. Narasaka, M. Inoue, and T. Yamada, *Chem. Lett.*, 1986, 1967; K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, J. Sugimori, and N. Iwasawa, *Chem. Lett.*, 1987, 2409; K. Narasaka, F. Kanai, M. Okuda, and N. Miyoshi, *Chem. Lett.*, 1989, 1187; N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, 1989, 1581; N. Iwasawa, J. Sugimori, Y.

- Kawase, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, 1989, 1947; K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, and J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 5340 (1989).
- 166) E. J. Corey and Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, 32, 6289 (1991).
- 167) E. J. Corey and B. W. Erickson, *J. Org. Chem.*, 36, 3553 (1971).
- 168) D. C. Wigfield, *Tetrahedron*, 35, 449 (1979).
- 169) H. Brown and S. Krishnamurthy, *Tetrahedron*, 35, 267 (1979).
- 170) H. C. Brown and H. R. Deck, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5620 (1965).
- 171) H. C. Brown and J. Muzzio, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 2811 (1966).
- 172) H. Brown and S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7159 (1972).
- 173) H. C. Brown and V. Varma, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 2870 (1966).
- 174) O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1.
- 175) J. Kjellberg, M. Liljenberg, and N. G. Johansson, *Tetrahedron Lett.*, 27, 877 (1986).
- 176) Y. Nishiyama, N. Yamamoto, Y. Yamada, T. Daikoku, Y. Ichikawa, and K. Takahashi, *J. Antibiot.*, 42, 1854 (1989); T. Sakuma, M. Saijo, T. Suzutani, I. Yoshida, S. Saito, M. Kitagawa, S. Hasegawa, and M. Azuma, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 1512 (1991).
- 177) S. Hayashi, D. W. Norbeck, W. Rosenbrook, R. L. Fine, M. Matsukura, J. J. Plattner, S. Broder, and H. Mitsuya, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 287 (1990); W. E. Kohlbrenner, C. D. Carter, S. W. Fesik, D. W. Norbeck, and J. Erickson, *Biochem. Pharmacol.*, 40, R5 (1990).
- 178) A. K. Field, A. V. Tuomari, B. McGeever-Rubin, B. J. Terry, K. E. Mazina, M. L. Haffey, M. E. Hagen, J. M. Clark, A. Braitman, W. A. Slusarchyk, M. G. Young, and R. Zahler, *Antiviral Res.* 13, 41 (1990); B. J. Terry, K. E. Mazina, A. V. Tuomari, M. E. Hagen, M. L. Haffey, G. A. Jacobs, R. Zahler, and A. K. Field, *Antiviral Chem.*

Chemother., 1, 263 (1990); A. Braitman, M. R. Swerdel, S. J. Olsen, A. V. Tuomari, J. S. Lynch, B. Blue, T. Michalik, A. K. Field, D. P. Bonnier, and J. M. Clark, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 1464 (1991).

179) J. J. Clement and E. R. Kern, *Transplantation Proceedings*, 23, Suppl.3, 159 (1991).

180) P. G. Gassman, P. K. G. Hodgson, R. J. Balchunis, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1275 (1976).

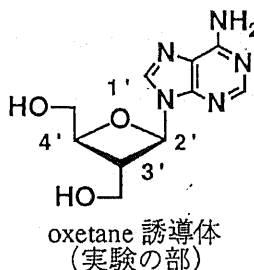
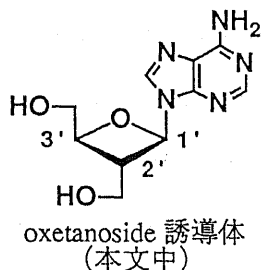
181a) R. M. Moriarty, O. Prakash, M. P. Duncan, and R. K. Vaid, *J. Org. Chem.*, 52, 150 (1987); P. Cazeau, F. Moulines, O. Laporte, and F. Duboudin, *J. Organomet. Chem.*, 201, C9 (1980); H. Emde, A. Gotz, K. Hofmann, and G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 1643.

181b) N. D. A. Walshe, G. T. B. Goodwin, G. C. Smith, and F. E. Woodward, *Org. Synth.*, 65, 1 (1986).

181c) Y. Kita, J. Segawa, J. Haruta, H. Yasuda, and Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1099.

181d) A. Wissner, *Tetrahedron Lett.*, 31, 2749 (1978).

182) Oxetanocin 誘導体の命名及びナンバリングに関して、本文中では他のヌクレオシド類との比較のため糖誘導体 (oxetanoside) として命名、ナンバリングを行なったが、本実験の部では oxetane 誘導体として命名しているため、本文中と実験の部ではナンバリングが異なることに注意。



論文目録

主論文

- 1) Stereoselective Oxylactonization. Preparation of 2-Deoxy-DL-ribo-1,4-lactone Derivatives from 3-Silyloxy-4-alkenamides; Yuh-ichiro Ichikawa, Tetsuo Miwa, and Koichi Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58, 3309 (1985). (第4章)
- 2) Stereoselective Preparation of β -C-Glycosides from 2-Deoxyribose. Utilizing Neighboring Participation by 3-O-Methylsulfinyl Group; Koichi Narasaka, Yuh-ichiro Ichikawa, and Hideki Kubota, *Chem. Lett.*, 1987, 2139. (第5章)
- 3) Stereoselective β -C- and β -S-Glycosylation of 2-Deoxyribofuranose Derivatives Controlled by the 3-Hydroxy Protective Group; Yuh-ichiro Ichikawa, Hideki Kubota, Ken'ichi Fujita, Tatsuo Okauchi, and Koichi Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 62, 845 (1989). (第5章)
- 4) Preparation of *trans*-3-(hydroxymethyl)-2-vinylloxetane *via* Allyloxycarbanion-mediated Carbon-Carbon Bond Formation on Allyl Glycidyl Ether; Yuh-ichiro Ichikawa, Setsuko Niitsuma, Kuniki Kato, and Tomohisa Takita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 625. (第7章)
- 5) Studies on the Total Synthesis of Oxetanocin-I. The First Synthesis of a Nucleoside Having Oxetanosyl-N-Glycoside; Setsuko Niitsuma, Yuh-ichiro Ichikawa, Kuniki Kato, and Tomohisa Takita, *Tetrahedron Lett.*, 28, 3967 (1987). (第7章)
- 6) Studies on the Total Synthesis of Oxetanocin-II. Total Synthesis of Oxetanocin; Setsuko Niitsuma, Yuh-ichiro Ichikawa, Kuniki Kato, and Tomohisa Takita, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4713 (1987). (第7章)
- 7) Enantio- and Diastereo-selective Synthesis of Carbocyclic Oxetanocin Analogues; Yuh-ichiro Ichikawa, Aya Narita, Akira Shiozawa, Yujiro Hayashi, and Koichi Narasaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1919. (第8章)

参考論文

- 1-1) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. XXXIV. Structural Establishment of Chelilutine Due to the Chemical Correlation with Nijidine and Isoarnottianamide; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, Yuh-ichiro Ichikawa, and Mitsugi Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 3120 (1977).
- 1-2) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. XXXVI. Synthesis of Ethyl Isodecarine; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, and Yuh-ichiro Ichikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 5140 (1978).
- 1-3) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. L. Development of a Versatile Method for the Synthesis of Antitumor-active Benzo[c]phenanthridine Alkaloids. (2). Preparation of 2-Aryl-1-tetralone Derivatives; Hisashi Ishii, Eri Kawanabe, Kenichi Harada, Takeo Deushi, Etsuko Ueda, Toshiko Watanabe, Yuh-ichiro Ichikawa, Mitsugi Sakamoto, Toshiaki Ishida, Tsutomu Takahashi, Keiko Nakajima, and Tsutomu Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 3039 (1983).
- 1-4) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. LIV. The Development of a Versatile Method for the Synthesis of Antitumor-active Benzo[c]phenanthridine Alkaloids. (4). Limitation of Bischler-Napieralski Cyclization and Detailed Examination of the Dehydrogenation of the Bischler-Napieralski Products in the Robinson Synthetic Pathway for Benzo[c]phenanthridine Alkaloids; Hisashi Ishii, Kenichi Harada, Toshiaki Ishida, Takeo Deushi, Takeshi Masuda, Mitsugi Sakamoto, Yuh-ichiro Ichikawa, Tsutomu Takahashi, Munekazu Ishikawa, and Tsutomu Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 2971 (1984).
- 1-5) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. LV. The Development of a Versatile Method for the Synthesis of Antitumor-active Benzo[c]phenanthridine Alkaloids. (5). A New Method for Quaternization of the Benzo[c]phenanthridine nucleus;

Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, Yuh-ichiro Ichikawa, Mitsugi Sakamoto, Munekazu Ishikawa, and Tsutomu Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 2984 (1984).

- 1-6) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. Development of Versatile Methods for Synthesis of the Antitumor Benzo[c]phenanthridine Alkaloids. Part 58. Conversion of the Naturally Occurring Amide Alkaloids into Penta-oxygenated Benzo[c]phenanthridinium Alkaloids. A New Synthetic Sequence to Antitumor Benzo[c]phenanthridine Alkaloids; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, Toshiko Watanabe, Yuh-ichiro Ichikawa, and Eri Kawanabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1984, 2283.
- 1-7) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. LX. Development of a Versatile Method for Synthesis of the Antitumor Benzo[c]phenanthridine Alkaloids. (9). Efficient Synthesis and Antitumor Activities of Nitidine and Related Nonphenolic Benzo[c]phenanthridine Alkaloids; Hisashi Ishii, Yuh-ichiro Ichikawa, Eri Kawanabe, Munekazu Ishikawa, Tsutomu Ishikawa, Kazuo Kuretani, Motoko Inomata, Akio Hoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 4139 (1985).
- 2-1) Antivertigo Agents. I. Structure-Activity Relationships of 2-(2-Aminoethyl)pyridines; Akira Shiozawa, Yuh-ichiro Ichikawa, Chikara Komuro, Gen-ichi Idzu, Michio Ishikawa, Shuji Kurashige, Hiroshi Miyazaki, Hiroshi Yamanaka, and Takao Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 553 (1984).
- 2-2) Antivertigo Agents. II. Structure-Activity Relationships of 6-Substituted 5,6,7,8-Tetrahydro-1,6-naphthyridines; Akira Shiozawa, Yuh-ichiro Ichikawa, Michio Ishikawa, Yoshiya Kogo, Shuji Kurashige, Hiroshi Miyazaki, Hiroshi Yamanaka, and Takao Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 995 (1984).
- 2-3) Antivertigo Agents. III. Synthesis of 6-Substituted 5,6,7,8-Tetrahydro-1,6-naphthyridine Methyl Homologs; Akira Shiozawa, Yuh-ichiro Ichikawa, Chikara Komuro, Shuji Kurashige, Hiroshi Miyazaki, Hiroshi Yamanaka, and Takao Sakamoto,

- Chem. Pharm. Bull.*, 32, 2522 (1984).
- 2-4) Antivertigo Agents. IV. Synthesis and Antivertigo Activity of 6-[ω -(4-Aryl-1-piperazinyl)alkyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridines; Akira Shiozawa, Yuh-ichiro Ichikawa, Chikara Komuro, Michio Ishikawa, Yasuhiko Furuta, Shuji Kurashige, Hiroshi Miyazaki, Hiroshi Yamanaka, and Takao Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 3993 (1984).
- 2-5) Antivertigo Agents. V. Quantitative Structure-Activity Relationships of 6-[2-(4-Aryl-1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridines; Akira Shiozawa, Yoshiya Kogo, Yuh-ichiro Ichikawa, Chikara Komuro, Michio Ishikawa, Shuji Kurashige, Hiroshi Miyazaki, Hiroshi Yamanaka, and Takao Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 5332 (1985).
- 3-1) Anti-herpesvirus Activity of Carbocyclic Oxetanocin G *in-Vitro*; Yukihiro Nishiyama, Naohiko Yamamoto, Yoshinari Yamada, Tohru Daikoku, Yuh-ichiro Ichikawa, and Katsutoshi Takahashi, *J. Antibiot.*, 42, 1854 (1989).
- 3-2) Synthesis of Oxetanocin, Novel Nucleoside Containing an Oxetane ring, and its Carbocyclic Analogues; Setsuko Niitsuma, Yuh-ichiro Ichikawa, and Tomohisa Takita, "Studies in Natural Products Chemistry, Vol.10, Stereoselective Synthesis (Part F)", ed. by Atta-ur-Rahman, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1992, pp 585-627.