

20. 機能性分子の創製を目指したヌクレオシド誘導体の合成

吉村 祐一

*東北薬科大学 薬学部 分子薬化学教室

Key words : ヌクレオシド, 抗 HIV 活性, 超原子価ヨウ素試薬, グリコシル化, 有機触媒

緒言

これまでヌクレオシド誘導体については、医薬品探索を目的とした合成研究が盛んに行われてきた。実際、癌やウイルス性疾患に対する代謝拮抗剤やアンチセンス等の核酸医薬の開発に関して多くの成果が報告されている。換言すれば、新規ヌクレオシド誘導体はこれらのターゲットに対して有望な生物活性物質候補であると言える。その一方で医薬開発研究以外では、一部の生化学研究用ツールを除きヌクレオシドの機能性が注目を集めることはほとんどなかった。本研究では、従来の医薬品候補としてのヌクレオシド誘導体の合成研究に加え、新たな機能性分子としての可能性を探るため、近年注目を集めている有機触媒としてのヌクレオシド誘導体の利用について検討を行ったので報告する。

方法、結果および考察

1. スタブジン並びに 4'-置換スタブジン誘導体の合成研究

スタブジン (d4T) は抗 HIV 薬として臨床で使用されているヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) の一つである。スタブジンの 4'-エチニル置換体であるフェスティナビルについて、近年、耐性ウイルスに効果があるとして臨床研究が進行しており、4'-置換スタブジン誘導体は抗 HIV 性ヌクレオシド誘導体を探索する上で有用な候補化合物と考えられる。本研究では、抗 HIV 性ヌクレオシド探索研究の一環として、4'-置換スタブジン誘導体の合成中間体となる 4'-ヒドロキシメチルスタブジン **1** を標的分子に設定し、その合成を検討した (Fig.1)。

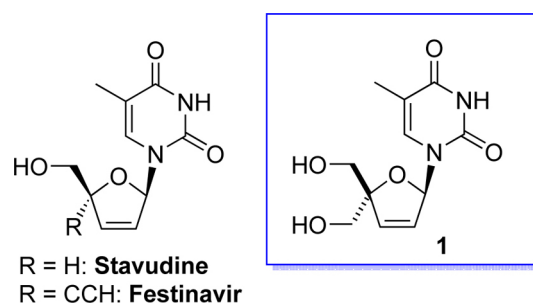
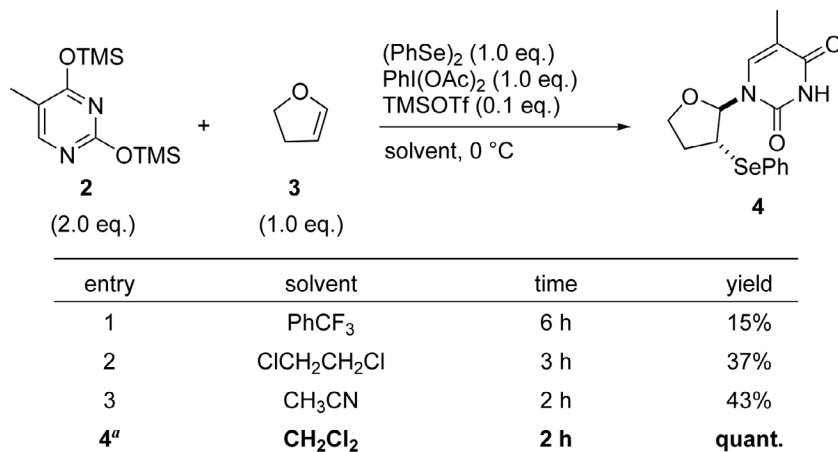


Fig. 1. Structures of stavudine and its 4'-substituted analogues

スタブジン誘導体を合成するにあたり、我々が開発したグリカール誘導体を基質とした超原子価ヨウ素とジフェニルジセレンドによる酸化的グリコシル化反応^{1,2)}を応用することとした。はじめに、同反応をフラノース誘導体合成に適用するため、ジヒドロフランに対する酸化的グリコシル化をモデル反応とし反応条件の最適化を行った。トリフルオロトルエン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリルいずれの溶媒を用いても収率は中程度であった (Table 1, entries 1-4)。ジクロロメタンを用いた場合も同様であったが、シリンジポンプでジヒドロフラン溶液をジアセトキシオードベンゼン、ジフェニルジセレンド、トリメチルシリルトリフラートの混合溶液に時間をかけて滴下した場合、反応収率は

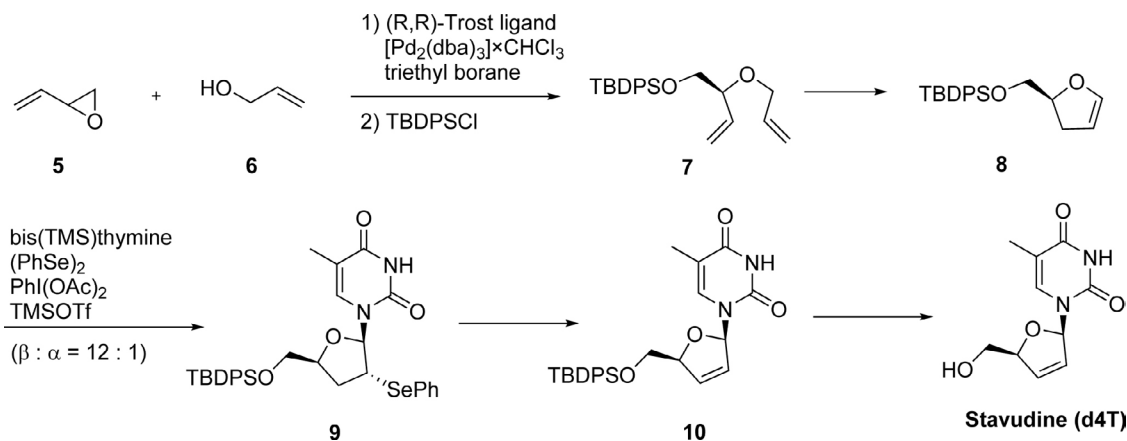
劇的に改善し、定量的に目的とする 1- (テトラヒドロフランニル) チミン誘導体 **4** が得られることを見出した (Table 1, entry 4)。

Table 1. Optimization of the oxidative glycosylation using hypervalent iodine



^a Slow addition of dihydrofuran using a syringe pump

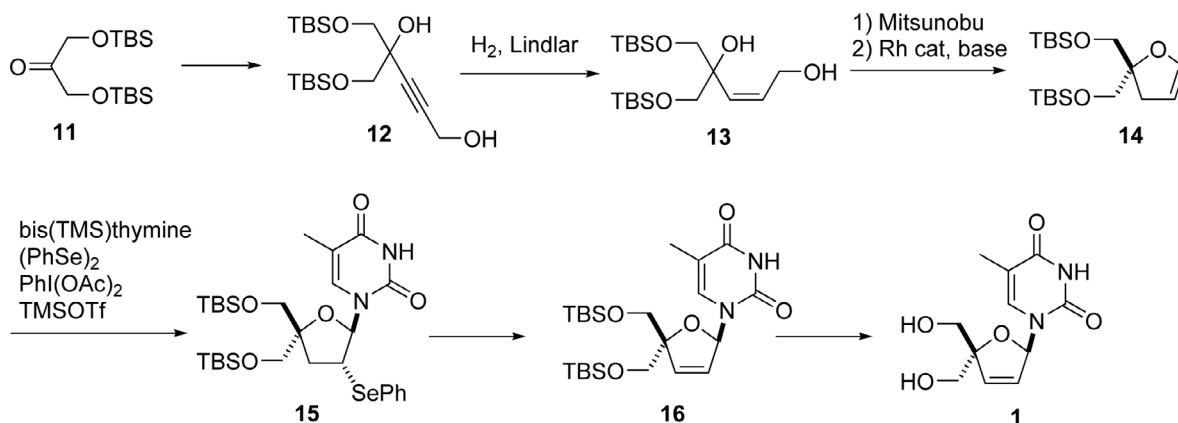
最適化した酸化的グリコシル化反応の応用例として、はじめにスタブジンの合成を検討した。Trost リガンドを用いたパラジウム触媒による不斉アリル位置置換反応と閉環メタセシス、さらに二重結合の異性化を経て光学活性なジヒドロフラン誘導体 **8** を合成した。得られたジヒドロフラン誘導体 **8** に対し、先の酸化的グリコシル化反応を適用したところ、3'-デオキシチミジン誘導体 **9** が良好な立体選択性と収率で得られた。同誘導体はセレノキシド経由による脱離と脱保護を経て抗 HIV 薬であるスタブジンへ導くことができた (Scheme 1)。



Scheme 1. Synthesis of stavudine

次にこの酸化的グリコシル化反応を利用し、種々の 4'-置換スタブジン誘導体の合成中間体となる 4'-ヒドロキシメチルスタブジン **1** についてラセミ体で合成を検討することとした。出発原料となるケトン体 **11** に対して、プロパルギルアルコールジアニオンの求核付加によりジオール体 **12** とした後、Lindlar 触媒による接触還元によりアリルアルコール誘導体 **13** とした。さらに同誘導体に対し、光延反応による環化³⁾ とロジウム触媒による二重結合の異性化を行い、グリコシル化反応の基質となるジヒドロフラン誘導体 **14** を得た。得られたジヒドロフラン誘導体 **14** に対し、先と同様の条件で酸化的グリコシル化を行い、良好な収率で 2'-セレノフェニルチミジン誘導体 **15** へと導いた。続く、シン脱離、脱保護を行うことで、目的とする 4'-ヒドロキシメチルスタブジン **1** の合成を達成した (Scheme 2)。

現在、4'-ヒドロキシメチルスタブジン **1** およびその合成中間体を利用した新規 4'-置換スタブジン誘導体の合成と抗 HIV 活性評価を検討中である。



Scheme 2. Synthesis of 4'-substituted stavudine derivative **1**

2. 有機触媒としての2'-アミノ置換ヌクレオシド誘導体のデザインと合成

List, Barbas らによりプロリンが不斉アルドール反応の触媒として機能することが報告されて以降、MacMillan 触媒を含む、アミノ酸類を基盤とした様々な誘導体が合成され、Mannich 反応や Diels-Alder 反応などに対する不斉有機触媒として開発されている。ヌクレオシドは分子内に複数の不斉中心を有し、糖部や塩基部に水素結合形成可能な官能基が配されているなど触媒分子を設計する上で魅力的な分子である。しかし、触媒として利用されるアミノ酸と異なり、アミノ基やカルボキシ基といった反応の活性化に必要な官能基がヌクレオシドには存在しない。そのため、ヌクレオシド分子はこれまで有機触媒開発の対象として、ほとんど注目されることはなかった。しかし適切な位置に反応性官能基を導入すれば、ヌクレオシド分子は有機触媒として充分機能する可能性があるとも言える。このような機能性ヌクレオシド誘導体として、*N*-シクロヌクレオシド **17** を設計した (Fig.2)。糖部ヒドロキシ基の一部を必要な官能基導入の起点として利用し、反応性官能基として糖部 2' 位にアミノ基を導入した。さらにピリミジン環 6 位との間で窒素原子を介した架橋構造を形成することで、MacMillan 触媒と類似の構造をヌクレオシドを基本骨格として形成できると考えた。

N-シクロヌクレオシド **17** の合成を以下の合成スキームで検討した。2 位カルボニルの隣接基関与を回避するため、既知化合物 **18** の N3 位をアニソイル基で保護した後、光延反応により糖部 2' 位にアジド基を導入した。得られた **19** を DMF 中還流条件に付し、*N*-シクロヌクレオシド誘導体 **21** を得た。この反応は、分子内 1,3-双極子付加により生じた **20** から脱窒素が起り進行するものと推定している。しかし、**21** の二重結合部の還元を種々検討したが目的とする生成物を得ることができず *N*-シクロヌクレオシド **17** の合成を断念した (Fig.2)。

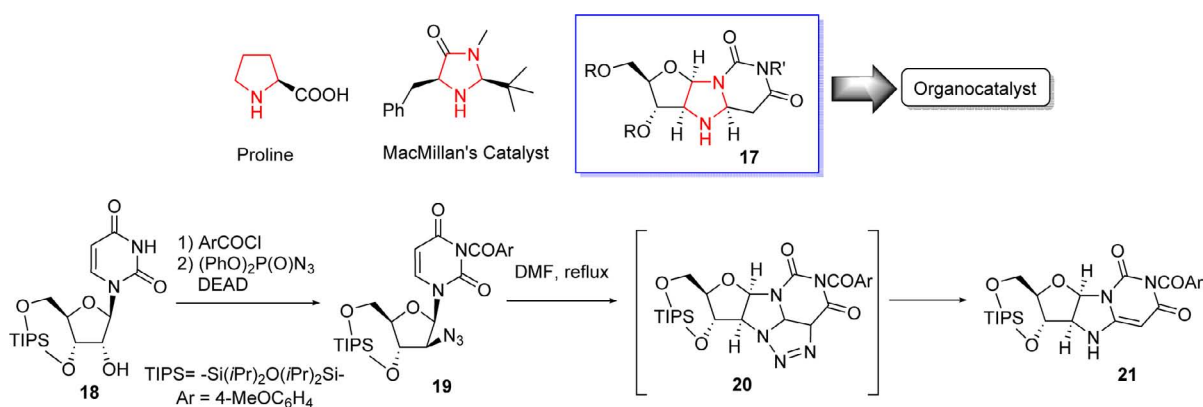


Fig. 2. Design and synthetic approach toward *N*-cyclonucleoside **17**

前述の結果を受け有機触媒候補となるヌクレオシド誘導体のデザインを再検討した。新たにデザインした化合物 **22** であるが、合成の容易さを考慮し反応性官能基となるアミノ基の立体配置をリボ型として導入し、さらにピリミジン環

6 位にフェニル基を導入することとした。反応点となるアミノ基周辺を高い置換基で囲い、ヌクレオシドを触媒の基本骨格とする特異な不斉場が構築できると考えた (Fig.3)。

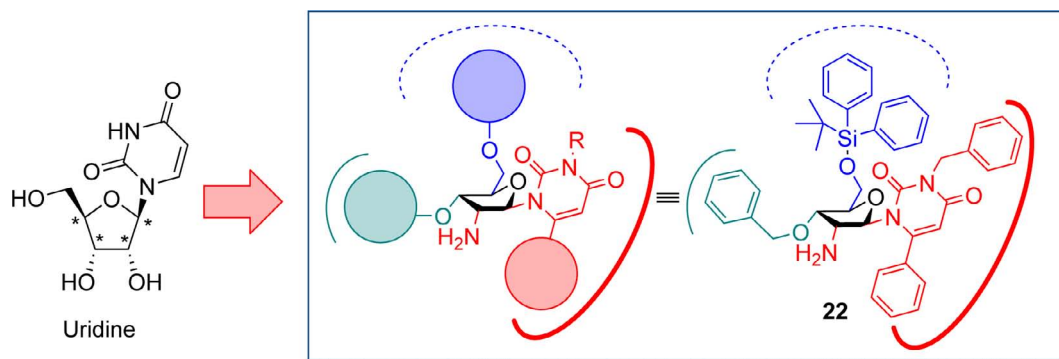
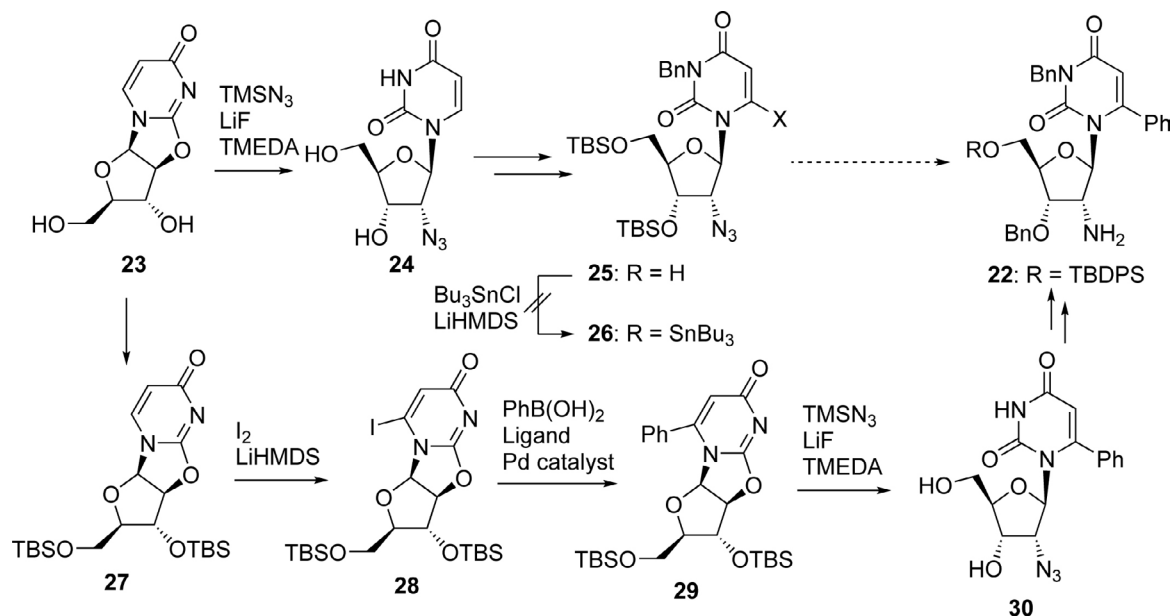


Fig. 3. Design of new 2'-aminonucleoside as a potential organocatalyst

既知化合物である *O*-シクロウリジン **23** の 2' 位にアジド基の導入を行い **24** とした後、糖部ヒドロキシ基と塩基部を保護し 2'-アジドウリジン誘導体 **25** を合成した。同誘導体のピリミジン環 6 位への官能基導入を Stille カップリングで行うこととし 6 位スタニル化を検討した。しかし、リチオ化経路のスタニル化を試みたが目的とする 6-スタニルウリジン誘導体を得ることはできなかった。そこでアジド基導入の前に 6 位官能基化を行うこととし、**23** のヒドロキシ基をシリル保護しリチオ化経路による 6 位ヨード化を行い 6-ヨードシクロウリジン **28** を合成した。6-ヨードシクロウリジン **28** の 6 位官能基変換は鈴木-宮浦カップリングにより行い、パラジウム触媒によるフェニルボロン酸とのクロスカップリングにより 6-フェニル誘導体 **29** を良好な収率で得た。得られた 6-フェニル誘導体 **29** に対し 2' 位のアジド化とヒドロキシ基の保護を経て目的とする有機触媒候補 **22** の合成を行った (Scheme 3)。



Scheme 3. Synthesis of 2'-azido-6-phenyluridine derivative **22**

合成した 2'-アミノヌクレオシドを不斉有機触媒とし、トリフルオロ酢酸存在下、シナムアルデヒド (**32**)、シクロペンタジエン (**33**) を用いて Diels-Alder 反応を行った。6-フェニル誘導体 **22** を触媒とし、溶媒としてトリフルオロトルエンを用いた場合、収率 16 % で *endo* 付加体 **34** が主生成物として得られた。主生成物の光学純度は 15.8 % ee であったが、*exo* 体については *ent*-**35** が主生成物 (光学純度 14.9 % ee) となり、*endo* : *exo* の生成比は約 2 : 1 であった (Table 2, entry 1)。また同様な方法で合成した誘導体 **31** との反応では *endo* 付加体が主生成物となったのは同様

であるが、*ent*-**34** が主生成物となりその光学純度は著しく低いものであった (9.8 %ee)。一方、副生成物である *exo* 体についてはその光学純度が 38 %ee まで向上した (Table 2, entry 2)。しかし、いずれの触媒を用いた場合も光学純度に加え反応収率が著しく低く実用性に乏しいことから、現在これらの問題点について改善を検討している。

Table 2. Summary of Diels-Alder reaction catalyzed by organocatalyst **22** and **31**

entry	catalyst	solvent	time, temp	yield	products ratio (%)			
					34	<i>ent</i> - 34	35	<i>ent</i> - 35
1	22 (R ₁ = Ph, R ₂ = Bn)	C ₆ H ₅ CF ₃	120 h, r.t.	16%	37.6 (15.3% ee)	27.6	14.8	20.0 (14.9% ee)
2	31 (R ₁ = R ₂ = H)	C ₆ H ₅ CF ₃	120 h, 0 °C	17%	27.6	33.6 (9.8% ee)	11.4	25.4 (38.0% ee)

共同研究者

本研究の共同研究者は、東北医科薬科大学薬学部の若松秀章、名取良浩および斎藤有香子である。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Kan-no H, Saito S, Omoto S, Minato S, Wakamatsu H, Natori Y, Imamichi T, Takahata H, Yoshimura Y. Synthesis of a dihydropyranonucleoside using an oxidative glycosylation reaction-mediated by hypervalent iodine. *Synthesis* 2014; 46(07): 879-86. doi: 10.1055/s-0033-1340663.
- 2) Yoshimura Y, Kan-no H, Kiran Y B, Natori Y, Saito Y, Takahata H. A new route to N1-substituted uracil derivatives using hypervalent iodine. *Synthesis* 2012; 44(8): 1163-70. doi: 10.1055/s-0031-1290749.
- 3) Yoshimura Y, Asami K, Matsui H, Tanaka H, Takahata H. New synthesis of (+/-)-isonucleosides. *Org Lett.* 2006; 8(26): 6015-8. doi: 10.1021/ol062491j. PMID:17165918