



Title	生物活性を有するシクロヌクレオシドと関連化合物の合成研究
Author(s)	近藤, 一彦
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33141">https://hdl.handle.net/11094/33141</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

[15]

氏名・(本籍)	近藤 一彦
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5412 号
学位授与の日付	昭和 56 年 8 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	生物活性を有するシクロヌクレオシドと関連化合物の 合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 池原 森男 (副査) 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲 教授 富田 研一

## 論文内容の要旨

### 緒言

本論文は抗腫瘍剤の開発を目的としたピリミジンシクロヌクレオシド類の新しい合成法の開発に関するものであり、その研究過程で見いだしたヌクレオシド領域における新しい変換反応および得られた化合物の抗腫瘍作用について四章六節に分けて述べたものである。

天然ヌクレオシドの合成アナログの中には制がん作用や抗ウイルス作用などを示すものがいくつか知られている。それらのうち例えば 1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosine (ara-C), O<sup>2</sup>2'-cyclocytidine (cyclo-C), 2'-deoxy-5-fluorouridine などは既に制がん剤として広く臨床使用されている。このようなヌクレオシドアナログの生物活性は酵素阻害剤としての機能に基づくが、一般にがん細胞あるいはウイルスに対する選択毒性が十分でなく、その改善が望まれている。すなわち、より治療係数の大きいアナログの開発が要請されている。またヌクレオシド化学の面ではそのようなアナログを能率よく合成するため緩和な条件下で選択的かつ収率よく目的物を与える合成反応の開発が課題となっている。

著者は(1)天然ヌクレオシドからヌクレオシドアナログを効率よく合成する方法を開発し、(2)その方法で合成したアナログの中から優れた制がん剤を見いだすことを目的として本研究に着手した。まず著者は四酢酸ケイ素のヌクレオシドシスグリコールに対する反応性を活用し O<sup>2</sup>2'-シクロヌクレオシドと 3'-ハロゲン置換キシロ型ヌクレオシドの新合成法を開発した(第一章)。この反応の拡張によって cyclo-C ジエステル類の簡易合成法を確立するとともに強い制がん活性をもつジエステルを見いだした(第二章)。さらに cyclo-C ジエステルの N<sup>4</sup>位を直接化学修飾することに成功した(第三章)。

またヌクレオシド-5'-カルボン酸の陽極酸化によってC<sub>4</sub>修飾ヌクレオシドと2,4'-シクロヌクレオシドを合成した(第四章)。

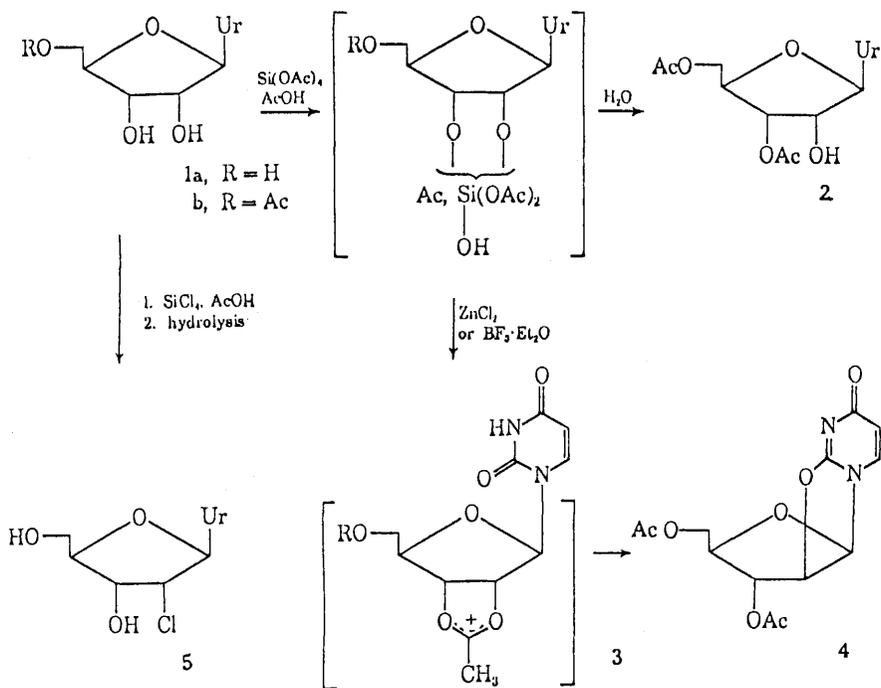
### 第一章 リボヌクレオシドと四酢酸ケイ素の反応

シリル基はヌクレオシド化学において水酸基の保護<sup>1)</sup>や塩基部分の活性化<sup>2)</sup>に広く利用されている。しかしシリル化合物をヌクレオシドの化学変換に利用する試みについてはまだ報告をみない。著者は四酢酸ケイ素がリボヌクレオシドの有用な変換試薬であることを見いだした。

#### 第一節 ピリミジンリボヌクレオシドと四酢酸ケイ素(または四塩化ケイ素-酢酸)との反応<sup>3)</sup>

##### 第一項 ウリジンとの反応

5'-O-Acetyluridine<sup>4)</sup>(1b)を酢酸中で四酢酸ケイ素と加熱し水解すると3',5'-di-O-acetyluridine<sup>5)</sup>(2)が57%の収率で得られた。この反応をLewis酸の存在下に行うと分子内閉環反応が起こり、3',5'-di-O-acetyl-O<sup>2</sup>, 2'-cycloouridine<sup>6)</sup>(4)が78%の収率で得られた。ウリジン(1a)を出発原料とした場合も同様の反応が進行し、4が65%の収率で得られた。4はacetoxonium ion 3を経て生成したものと考えられる。またウリジン1aを酢酸中で四塩化ケイ素と反応させたのち加水分解することにより2'-chloro-2'-deoxyuridine<sup>7)</sup>(5)を収率58%で得ることができた。

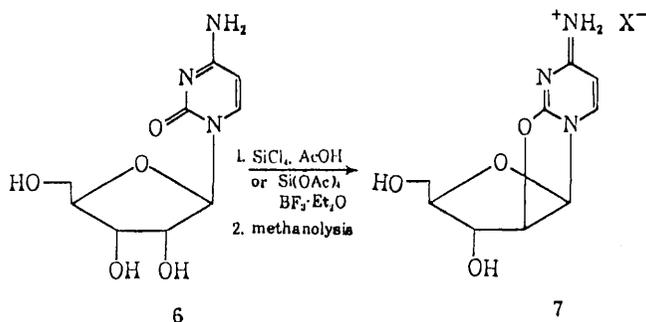


##### 第二項 シチジンとの反応

第一項で述べたウリジンからO<sup>2</sup>,2'-シクロウリジンへの環化反応を制がん剤として臨床に用いられているcyclo-C7の合成に応用した。

シチジン(6)を酢酸中で四塩化ケイ素と反応させたのち生成物をメタノリシスすることによりcyclo-

C 8<sup>8)</sup> (X=HCO<sub>2</sub>) を72%の収率で得ることができた。また7 (X=HCO<sub>2</sub>) はシチジン6と四酢酸ケイ素を酢酸中で三フッ化ホウ素・エーテル錯体の存在下に反応させ、ついでメタノリシスすることによっても得られた (収率61%)。



## 第二節 9- (3-Bromo-3-deoxy-β-D-xylofuranosyl) adenine の合成<sup>9)</sup>

3'-ハロゲン置換キシロ型プリンヌクレオシドはデオキシ、エポキシおよび不飽和ヌクレオシドの合成中間体として重要である<sup>10)</sup>。著者は四酢酸ケイ素のヌクレオシドシスグリコールに対する反応性を利用してアデノシンから一段階で題記化合物10を合成することに成功した。

まず3',5'-di-O-acetyladenosine<sup>5)</sup> (8b)と三臭化リンを三フッ化ホウ素・エーテル錯体の存在下に反応させ、3-プロモキシロ体10が生成することを確かめた (収率55%)。つぎにアデノシン(8a)をアセトニトリル中で三フッ化ホウ素・エーテル錯体の存在下に四酢酸ケイ素および三臭化リンと反応させることにより、10を収率47%で得ることができた。このブロム化の機構は2'(3')-O-アセチル誘導体11が生成し、これがacetoxonium ion9に環化したのちブロム化されるものと推測される。

## 第二章 糖部水酸基を修飾した cyclo-C の合成

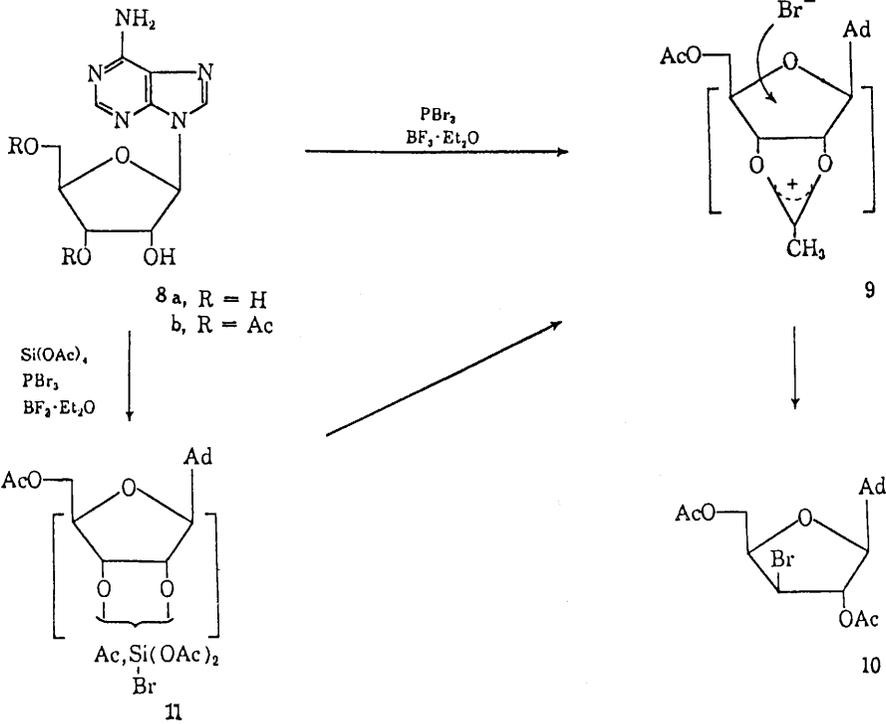
Cyclo-Cの薬効改善を目的としてその糖部<sup>11)</sup>あるいは塩基部<sup>12)</sup>の化学修飾が種々試みられている。著者も強い制がん活性を持った cyclo-C誘導体を得るため cyclo-Cエステル類の簡易合成法を開発し、多数の誘導体を合成した。それらの抗白血病作用を調べた結果、長鎖エステルに強い活性を見いだした。

### 第一節 単純エステル類の合成<sup>13)</sup>

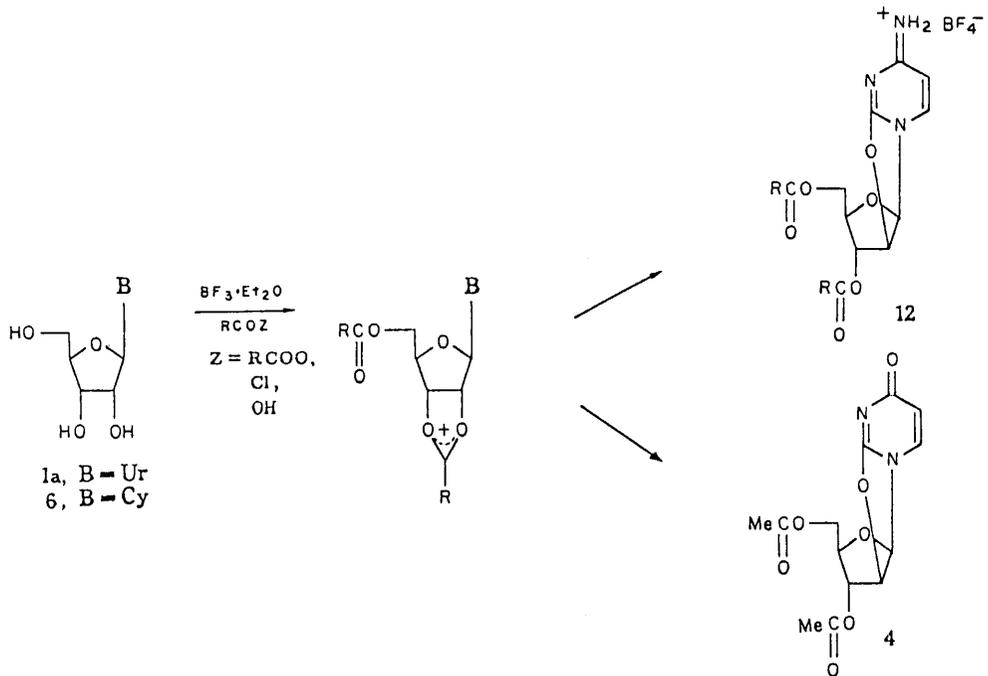
シチジン6を三フッ化ホウ素・エーテル錯体の存在下に酸無水物、酸クロリドあるいはカルボン酸と反応させると3',5'-di-O-acetyl-O<sup>2</sup>, 2'-cyclocytidineテトラフルオロホウ酸塩12が好収率で得られた。この方法によって一連の単純脂肪族および芳香族カルボン酸残基を有するジエステル類23種を合成した。またこの反応をウリジン1aに応用し、3',5'-di-O-acetyl-O<sup>2</sup>, 2'-cycloouridine4を65%の収率で得た。

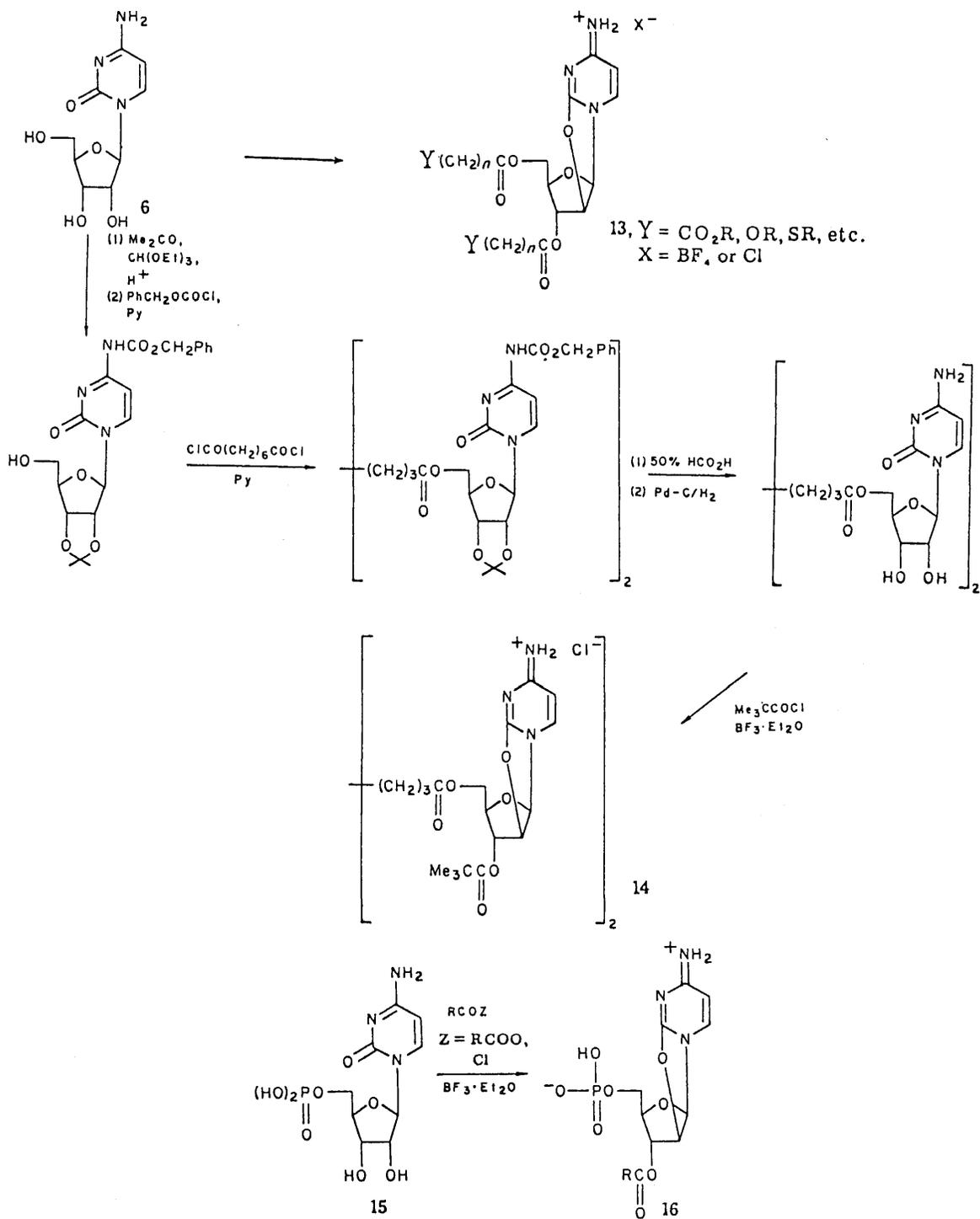
### 第二節 側鎖に官能基を持つエステル類の合成<sup>14)</sup>

前節で述べた単純ジエステル類の制がん活性を調べたところ(1)ジエステル類の制がん活性はアシル基の性質に著しく影響されること。(2)ジパルミトイルエステルが腹腔内(ip)投与で強い活性を示すことが分かった<sup>15)</sup>。しかしジパルミトイルエステルは経口(po)投与でほとんど活性を示さなかった。



そこでpo投与で活性を発現する誘導体を得るためアシル基側鎖に種々の官能基を持つエステル類1329種を前述の酸無水物法あるいは酸クロリド法で合成した。またビス体構造を持つジエステル14をシチジン6から6工程で合成した。





さらにシチジル酸 $15$ に酸無水物あるいは酸クロリドを三フッ化ホウ素・エーテル錯体の存在下に反応させることにより3'-O-acyl-O $^2$ ,2'-cyclocytidine 5'-phosphates  $16$  4種を合成した。第二章第二節の研究で合成した側鎖置換エステル類のうち長鎖ジエステル類が強い抗L-1210活性(ip投与)を示

した。例えば11-ブチルチオウンデカノイルエステル (**13**;  $Y=C_4H_9S$ ,  $n=10$ ,  $X=BF_4$ ) はジパルミトイルエステル (>52% ILS: 延命率) よりもいくぶん強い活性 (>62% ILS) を示した。これら長鎖ジエステル類の活性はpo投与で低下した。3'-O-acyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine 5'-phosphates **16**は200mg/kgのpo投与において中程度(43-51%IL)の活性を示した。すなわち単純ジエステル**12**の5'-O-アシル基を親水性のリン酸基に置き換えることによってpo活性が増強された。**16**のip投与での活性は鎖長と共に増加し、3'-O-パルミトイル体**16** ( $R=C_{15}H_{31}$ )は100mg/kgで高活性(>441% ILS)を示した。

### 第三章 塩基部を修飾した cyclo-C および ara-C の合成

Cyclo-Cやara-Cをシチジミンアミナーゼから保護する目的でそれらのN<sup>4</sup>位を化学修飾した誘導体がいくつか合成されている。<sup>12c,d)</sup>

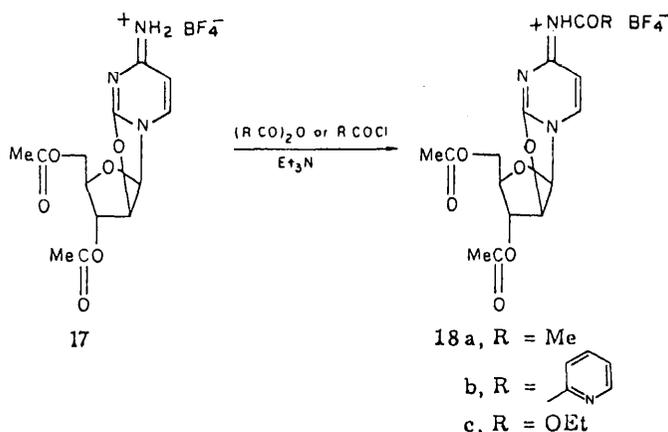
著者は cyclo-C のデボ型化合物として N<sup>4</sup>-acyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine および N<sup>4</sup>-acylaminomethyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine 誘導体をデザインし、それらの合成に成功した。さらに ara-C のデボ型化合物である 1-β-D-arabinofuranosyl-2-amino-1,4 (2H)-4-iminopyrimidine<sup>16)</sup> (**22**) の誘導体合成も行った。

#### 第一節 N<sup>4</sup>-置換 O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine 誘導体の合成<sup>17)</sup>

##### 第一項 N<sup>4</sup>,O<sup>3</sup>,O<sup>5'</sup>-Triacyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine の合成

これまでに N<sup>4</sup>-acylcytidine の環化による N<sup>4</sup>-acyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine の合成が試みられているがアンヒドロ結合が極めて不安定であるため不成功に終わっている。<sup>18)</sup> そこで著者は 3,5'-di-O-acetyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine テトラフルオロホウ酸塩(**17**)の直接 N<sup>4</sup>-アシル化について検討した。

ジアセチルエステル**17**をテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンの存在下に無水酢酸と反応させることにより、N<sup>4</sup>,O<sup>3</sup>,O<sup>5'</sup>-triacyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine テトラフルオロホウ酸塩 (**18a**) が収率45%で得られた。同様にして N<sup>4</sup>-ピコリノイル体**18b** (収率46%) および N<sup>4</sup>-エトキシカルボニル体**18c** (収率40%) が得られた。

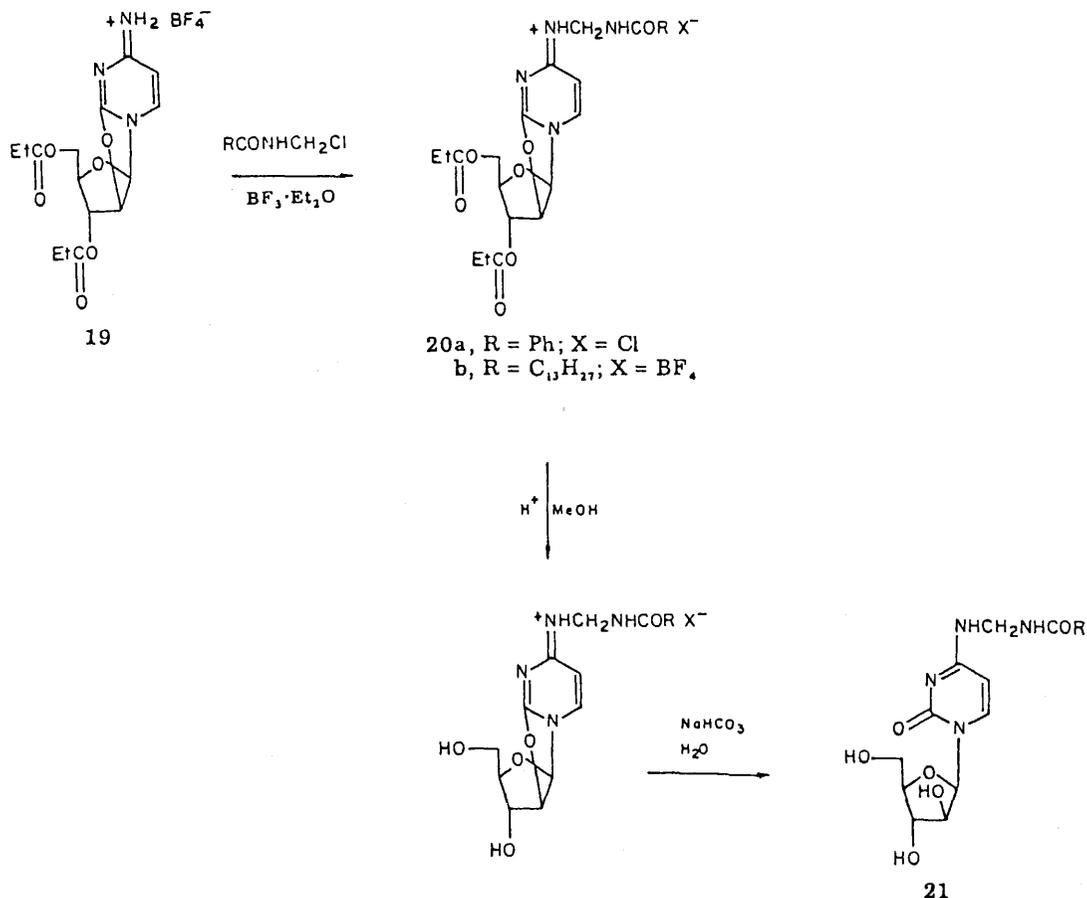


##### 第二項 3',5'-Di-O-acyl-N<sup>4</sup>-acylaminomethyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine の合成

アミドアルキル化剤は酸触媒が存在すると carbonium immonium ion を生成することが知られてい

る<sup>19)</sup> 著者はこのような条件下でcyclo-CのN<sup>4</sup>位を選択的に $\alpha$ -アミドアルキル化できるのではないかと考えた。

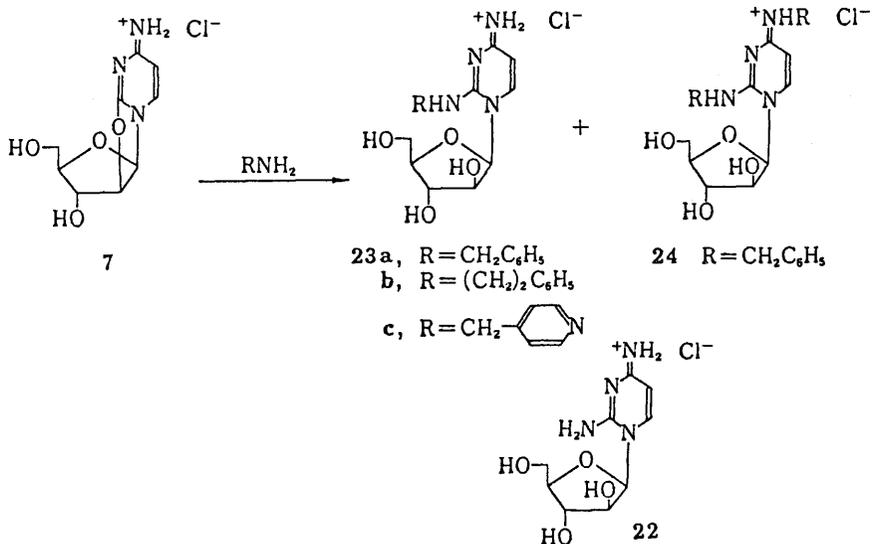
3',5'-Di-O-propionyl-O<sup>2</sup>;2'-cycloctidineテトラフルオロホウ酸塩(19)を三フッ化ホウ素・エーテル錯体中でN-chloromethylbenzamideと反応させたのち生成物を食塩水で処理することにより、N<sup>4</sup>-ベンズアミドメチル体塩酸塩20aが収率64%で得られた。同様にしてN<sup>4</sup>-ミリストアミドメチル体20bが58%の収率で得られた。20はメタノリシスしたのち重曹水処理することによりアラビノ体21に変換できた。



## 第二節 2-Aralkylamino-1-4 (2H)4-iminopyrimidine nucleosideの合成<sup>20)</sup>

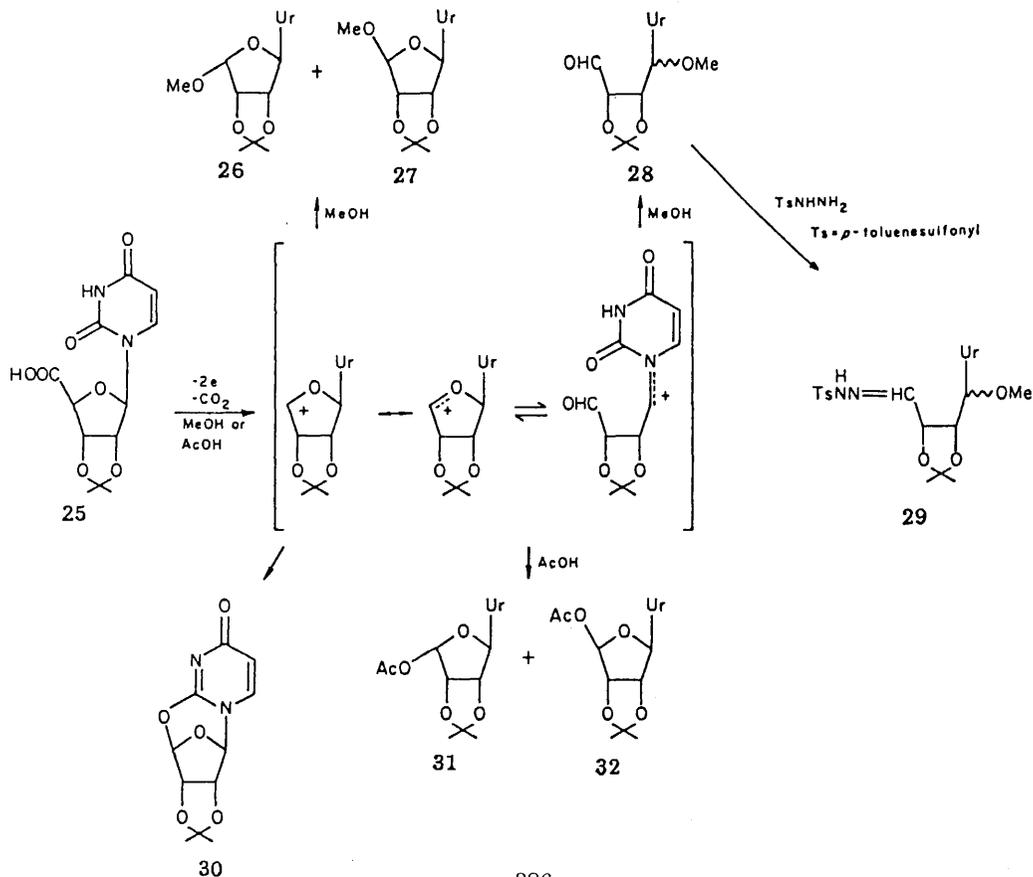
Ara-Cのデボ型化合物である1- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-2-amino-1,4 (2H)4-iminopyrimidine塩酸塩<sup>16)</sup> (22)の2位のアミノ基の化学修飾を行った。

Cyclo-C塩酸塩7をメタノール中で1当量のベンジルアミンと反応させると2-ベンジルアミノ体23aが63%の収率で得られた。この際、副生物として2,4-ビスベンジルアミノ体24が6%の収率で単離された。同様の反応によって2-フェネチルアミノ体23b(収率49%) および2-(ピリジン-4-メチルアミノ)体23c(25%) が得られた。23aはメタノール中で過剰のベンジルアミンと反応させると24に変換されることから2,4-ビス置換体24は中間体23aを経て生成したものと考えられる。



つぎにカルボン酸**25**の酢酸中での解解をメタノール中での電解と同様の条件で行った。予期に反し反応は複雑な成積体を与えたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと分別結晶化によって4 (S)-アセトキシ体**31** (収率7%) と4 (R)-アセトキシ体**32** (4%) が単離できた。

以上の反応の機構は上図のように推測される。



#### 第四章 ウリジン-5'-カルボン酸誘導体の陽極酸化<sup>21)</sup>

有機電極反応は緩和な条件で行なえることや電圧、電流のコントロールによって選択性を引き出すことができることから、比較的不安定な化合物の多い糖類や核酸関連化合物の化学変換法として有利と考えられる。著者はこのような観点からヌクレオシドC<sub>4'</sub>位の新しい置換基導入法としてヌクレオシド-5'-カルボン酸の電極酸化を検討した。

まず2',3'-O-isopropylideneuridine-5'-carboxylic acid<sup>22)</sup> (25)のメタノール中での陽極酸化を触媒量のナトリウムメチラートの存在下にグラファイト電極を用いて行った。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離したところ、第一分画から4 (R)-メトキシ体26と4 (S)-メトキシ体27の等量混合物が合算収率35%で得られた。第二分画は開環体28のジアステレオマー混合物を含んでおり、一方のジアステレオマーをそのp-トルエンスルホンヒドラゾン29として単離した(収率25から11%)。第三分画からはO<sup>2</sup>,4'-シクロ体30が収率20%で得られた。

#### 結 論

- 1) 四酢酸ケイ素(または四塩化ケイ素-酢酸)がリボヌクレオシド2',3'-シスグリコールのモノアセチル化剤であり、O<sup>2</sup>,2'-シクロヌクレオシドへの有用な変換試薬であることを明らかにした。
- 2) 合成中間体として有用な9-(3-bromo-3-deoxy-2,5-di-O-acetyl-β-D-xylofuranosyl) adenineをアデノシンから一段階で合成する方法を見いだした。
- 3) 3',5'-Di-O-acyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidinesおよび3'-O-acyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidine 5'-phosphatesの簡易合成法を確立し、長鎖エステルに強い制がん活性を見いだした。
- 4) 従来困難とされていたN<sup>4</sup>,O<sup>3'</sup>,O<sup>5'</sup>-triacyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidinesの合成に成功した。また3',5'-di-O-acyl-O<sup>2</sup>,2'-cyclocytidineの直接N<sup>4</sup>-アミドメチル化によってcyclo-Cの新規誘導体であるN<sup>4</sup>-アシルアミノメチル体を合成した。
- 5) 2',3'-O-isopropylideneuridine-5'-carboxylic acidの陽極酸化によって4'-メトキシ、4'-アセトキシ、2,4'-シクロヌクレオシドが生成することを明らかにした。

#### 引用文献

- 1) a) K. K. Ogilvie, *Can. J. Chem.*, **51**, 3799 (1973); b) K. K. Ogilvie, K. L. Sadana, E. A. Thompson, M. A. Quilliam, and J. B. Westmore, *Tetrahedron Lett.*, 2861 (1974).
- 2) W. W. Zorbach, *Synthesis*, 329 (1970).
- 3) K. Kondo, T. Adachi, and I. Inoue, *J. Org. Chem.*, **41**, 2995 (1976).
- 4) D. M. Brown, Sir A. Todd, and S. Varadarajan, *J. Chem. Soc.*, 2388 (1956).
- 5) H. P. M. Fromageot, B. E. Griffin, C. B. Reese, and J. E. Sulston, *Tetrahedron*, **23**, 2315 (1965).
- 6) D. M. Brown, D. B. Parihar, and Sir A. Todd, *J. Chem. Soc.*, 4242 (1958).
- 7) J. F. Codington, I. L. Doerr, and J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **29**, 558 (1964).
- 8) K. Kikugawa and M. Ichino, *J. Org. Chem.*, **37**, 284 (1972).
- 9) K. Kondo, T. Adachi, and I. Inoue, *J. Org. Chem.*, **42**, 3967 (1977).

- 10) See, e. g., M. J. Robins, R. Mengel, and R. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4074 (1973).
- 11a) N. Ototani, R. L. Whistler, *J. Med. Chem.*, **17**, 535 (1974); b) E. K. Hamamura, M. Prystasz, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, K. Yamaguchi, N. Uchida, K. Sato, A. Nomura, O. Shiratori, S. Takase, K. Katagiri, *J. Med. Chem.*, **19**, 654 (1976); *ibid.*, **19**, 663 (1976).
- 12) a) J. J. Fox, E. A. Falco, I. Wempen, D. Pomeroy, M. D. Dowling, J. H. Burchenal, *Cancer Res.* **32**, 2269 (1972); b) T. Kanai, M. Ichino, A. Hoshi, F. Kanzawa, K. Kuret Kuretani, *J. Med. Chem.*, **15**, 1218 (1972); c) *ibid.*, **17**, 1076 (1974); d) A. F. Russel, M. Prystasz, E. K. Hamamura, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **39**, 2182 (1974).
- 13) K. Kondo and I. Inoue, *J. Org. Chem.*, **42**, 2809 (1977).
- 14) K. Kondo, T. Nagura, Y. Arai, and I. Inoue, *J. Med. Chem.*, **22**, 639 (1979).
- 15) Y. Arai, K. Kondo, and I. Inoue, unpublished work
- 16) I. L. Doerr and J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **32**, (1462) (1967).
- 17) K. Kondo and I. Inoue, *J. Org. Chem.*, **45**, 1577 (1980).
- 18) a) H. P. M. Fromageot and C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.*, 3499 (1966); b) T. Kanai, T. Kozima, and M. Ichino, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2569 (1970).
- 19) See, e. g., H. E. Zaugg, *Synthesis*, 49 (1970).
- 20) K. Kondo, A. Kozima, and I. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3244 (1978).
- 21) K. Kondo and I. Inoue, *J. Org. Chem.*, **44**, 4713 (1979).
- 22) G. P. Moss, C. B. Reese, K. Schofield, R. Shapiro, and L. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1149 (1963).

### 論文の審査結果の要旨

本論文は生物活性ヌクレオシド誘導体の開発を目的としヌクレオシドと種々の試薬との反応を試みたものである。

先づウリジン、シチジンと四醋酸ケイ素との反応で直接アセチルシクロ体を得ることを発見し、これをアデノシンに応用して3'-プロモキシロシル体の直接合成を見出した。次にウリジン、シチジンよりアシル化剤とBF<sub>3</sub>・BF<sub>2</sub>Oによりシクロ体の一段階合成に成功し、その中ジパルミトイル体に強い制癌活性を見出した。次に塩基部に種々のアシル及びアミノアシル基を導入した。又、シクロ体のアルキルアミンでの開裂によって2-アルキルアミノアラビノシルヌクレオシドを合成した。

更に5'-ウリジンカルボン酸の陽極酸化により4'-MeO及びアセトキシ体や、4,2'-シクロ型のヌクレオシドを初めて合成した。

これらの成果は博士号請求に値するものと認める。