

C-ヌクレオシドの一般合成法

佐 藤 恒 夫

報告番号	甲第 1586 号
------	-----------

図・本館

ε-ヌクレオシドの一般合成法

名古屋大学図書	
和	897393

名古屋大学

佐藤恒夫

GENERAL SYNTHESIS OF C-NUCLEOSIDES

A thesis presented
by
Tsuneo Sato
to
The Faculty of Science
for the degree
of
Doctor of Science
in the subject of
Chemistry

Nagoya University

1983

本研究遂行にあたって絶え間ない指導と適切な助言をいただいた野依良治名古屋大学教授に心から感謝いたします。また早川芳宏化学測定機器センター助教授にも同様の謝意を表します。また終始適切な助言をいただいた鈴木正昭博士と西沢麦夫博士に感謝いたします。測定機器および文献類の使用を心よく許して下さい、下山田静之教授、平田義正名誉教授、ならびに高谷秀正分子科学研究所助教授にも感謝いたします。またいろいろと協力して下さいました研究室の方々、とくに渡辺誠氏と小林博司氏に感謝いたします。本研究を行なうにあたり、D-リボースを提供して下さいました味の素工業株式会社中央研究所、ソソイドウリジンを提供して下さいました協和醗酵工業株式会社、ショウドマイシンを供与して下さいましたシオノギ製薬工業株式会社中央研究所、ソソイドイリシキジン塩酸塩を供与して下さいました Sloan-Kettering がん研究所にそれぞれ感謝いたします。

昭和 58 年 3 月

佐藤 恒 夫

目 次

序	-----	1
第 一 章	C-ヌクレオシドの立体選択的合成 -----	3
第 二 章	分枝糖を有するピリミジン C-ヌク レオシドの合成 -----	41
第 三 章	ホモ C-ヌクレオシドの合成 -----	116
要 旨	-----	143
論文リスト	-----	144

序

ヌクレオシドのうち糖部分と含チッ素複素環が炭素-炭素結合で結ばれているもの(β-グリコシル化合物)を、通常のヌクレオシドすなわちN-グリコシル化合物と区別するためβ-ヌクレオシドという。β-ヌクレオシドはその特異な構造から明らかのように、化学的加水分解あるいは酵素による分解を受け難く、したがって興味ある生理活性を示すものが多し。このことが駆動力となり、天然物の代わらずその類縁体の合成が盛んに行なわれてきた。

合成方法は一般に下記の三つに大別される。(1)天然から容易に得られるβ-ヌクレオシド類を化学的に変換して目的物を得る方法。(2)糖誘導体、とくにD-リボースの1位に含チッ素複素環を導入する方法。(3)糖誘導体を用いなく、まったく人工的に合成する方法。このうちの方法がよいかは目的物によって異なり、それぞれ一長一短があるといえる。(1)は一見有利に見えるが、この種の天然物は一般に微量成分であり、出発物質の供給が必ずしも、また合成化学的にも柔軟性が乏しい。つまり合成可能な化合物が限られまた構造修飾等においても種々の束縛を受けることが多い。(3)の方法はまったく逆であり、原理的に自由度が最も大きい。また合成の収率さえよければ目的物の大量合成も簡単にはずである。しかし具体的な手法を手にしない限り、ただ漠然として、効率的合成の確立は約束されない。(2)は両者の中間といえる。従来(3)の合成方法のほとんどは、環状ジエンとオレフィンとのDiels-Alder反応を利用してゐる。このように有効な環化付加反応が天然および人工β-ヌクレオシドの立体選択的合成の鍵になっている。ジブromoケトンと鉄カルボニルを反応させると活性C₃ユニット、オキシアリル体が発生する。このオキシアリル体は種々の不飽和化合物に捕捉され、環状化合物を与える。オレフィンとの3+2→5および1,3-ジエン類との3+4→7型のケトン合成法は利用価

値が高い。筆者はこのまったく新しい環化付加反応を β -ヌクレオシドの合成に適用しようとして計画した。その結果、筆者は天然および人工 β -ヌクレオシドをも合成する β -ヌクレオシドの立体選択的な一般合成法を確立することに成功した。

まず第一章では、アセトンとフランを出発物質に用いる天然 β -ヌクレオシドおよび人工 β -ヌクレオシドの立体選択的合成法について述べる。第二章では、一章で確立した一般合成法の実証を種々の分枝糖を有するピリミジン β -ヌクレオシドを合成することにより行なった。第三章では、一章および第二章の合成法の重要中間体を出発物質に用いるホモ β -ヌクレオシドの一般合成法について述べる。

本研究により、非糖類を出発物質に用いる β -ヌクレオシドのまったく新しい立体選択的合成法が確立された。

第一章

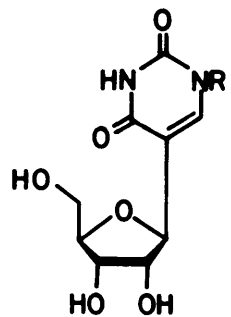
C-ヌクレオシドの立体選択的合成¹⁾

非糖質物質から容易に得られる共通のラクトン性 C-β-グリコシル中間体を経て、立体制御したキラルな C-ヌクレオシドの一般的合成を完成させた。8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-6-エン-3-オンを四酸化オスミウムを用いてビスヒドロキシル化した後にアセトニド化すると (1R*, 5S*, 6S*, 7R*)-6,7-イソフロピリデンジオキシ-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オンが得られる。このケトン Baeyer-Villiger 酸化すると重要中間体である 2-(2,3- α -イソフロピリデン-β-リボフラニル)酢酸ラクトンが得られる。天然型の D-立体配置をもった光学活性なラクトンは、シンコニジンを用いたセコ酸の光学分割、ついで再ラクトン化することにより得られる。ラクトンを α -C₄H₉OCH[N(CH₃)₂]₂ で α -ジメチルアミノメチレン化すると 2-(2,3- α -イソフロピリデン-β-D-リボフラニル)-2-(ジメチルアミノメチレン)酢酸ラクトンが得られる。このラクトンは塩基を用いた尿素との縮合、ついで脱保護を経て天然物であるポソイドウリジンを与える。同様にして、アミノメチレンラクトンにチオ尿素やグアニジンを用いてハテロ環を構築することにより非天然型ポリミジン C-ヌクレオシドである 2-チオポソイドウリジンとポソイドイソシチジレにそれぞれ変換できる。天然型のショウドマイシンは二つの方法によって合成し得る。第一の方法は、 α -ジメチルアミノメチレンラクトンのオザン分解、ついで (C₆H₅)₃PCHCONH₂ を用いる Wittig 反応、そして最後に酸加水分解から成るものである。第二の方法は 2-(2,3- α -イソフロピリデン-β-D-リボフラニル)酢酸ラクトンを中間体として用いるものである。すなわちこのラクトンをフルフラールとのアルドール反応、ついで脱水により 2-(2,3- α -イソフロピリデン-β-D-リボフラニル)-2-(フルフルリデン)酢酸ラクトンへと変換し、

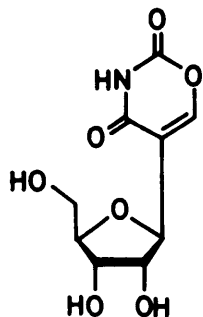
ニのフルフルリデンラクトンを加メタール分解、α-ブチルジメチルシリル化、αでオザン分解、 $(C_6H_5)_3PCHCONH_2$ との Wittig 反応、最後に加水分解をすればマレイミド β -ヌクレオシドが得られる。さらに β -アザプロシドウリジンと β -アザ-2-チオプロシドウリジンは、2-(2,3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラ)シル)グリオキシル酸メチルのセミカルバジンおよびチオセミカルバジンの分子内閉環反応、脱保護を経てそれぞれ得ることが出来る。これらすべての変換は、完全な立体化学の制御の下になしとげることが出来る。

1. 緒言

β -ヌクレオシドは糖部分とヘテロ環部分とが炭素-炭素結合をしてゐる一群の化合物である。これらは、糖のプライム炭素(C-1'位)とアグリコンが炭素-チオ結合で結ばれている通常の β -ヌクレオシドと区別されている。プロシドウリジン[1]が種々の tRNA の微量成分として単離されて以来、²⁾ [2]-[12] のような β -ヌクレオシドが主として種々の Streptomyces の培養口液から単離されてきた。³⁾ β -ヌクレオシドはそのユニークな構造のために、化学的加水分解や酵素による分解に比較的安定である。そのためそれらの多くは種々の興味ある生物学的活性を示す。⁴⁾ この生物学的な重要性のために天然 β -ヌクレオシドやそれらの人工誘導体の合成方法の開発に努力がなされてきた。これまでに報告された合成方法は、¹⁰⁾ つぎに示す三つのカテゴリーに分類できる：(1)天然 β -ヌクレオシドの変換、(2)適当な糖誘導体への含チオ素ヘテロ環の導入、および(3)非糖類を出発物質とする全合成である。一般に現存するほとんどの報告は、一番目と二番目のカテゴリーに含まれる。しかしながら前者は出発物質の供給が必ずかしくかつ一般性が少ないし、後者は立体選択性が乏しいためにこれらの方法はいずれも効果的なものとはいえない。三番目のカテゴリーによる合成方法は、明らかにもっとも自由度をもっている。しかしこの方法による効果的なアプローチのためには、リボース骨格中の四つ

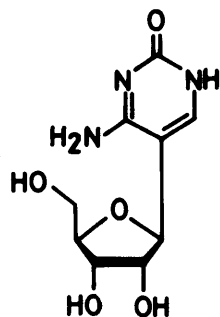


[1], R = H

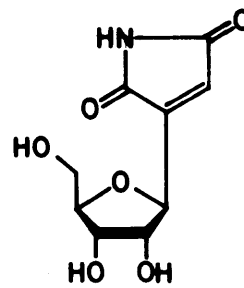


[2], R = CH₃

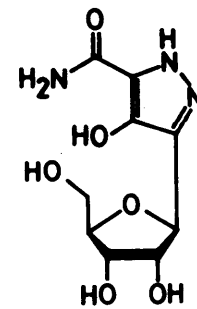
[3]



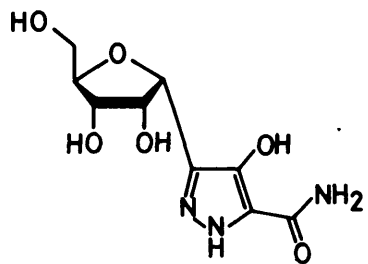
[4]



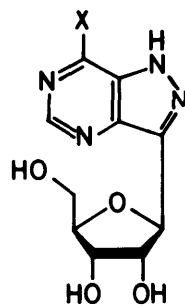
[5]



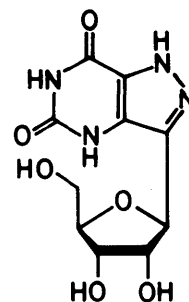
[6]



[7]

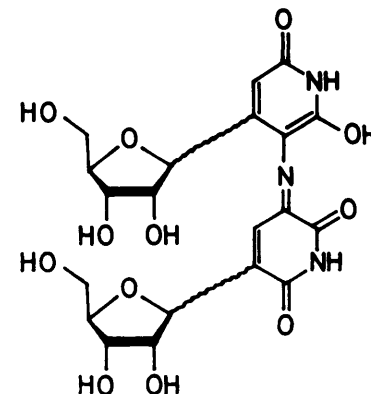


[8], X = NH₂



[9], X = OH

[10]



[11] (α,α -furanosyl)

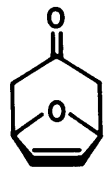
[12] (β,β -furanosyl)

の不斉炭素の構築とアノメリック炭素での炭素-炭素結合を β -D-グリコシル構造に係る立体制御を同時に行なう新しい効果的な方法論が必要である。¹¹⁾ この章では、安価な非糖類を出発物質とする β -ヌクレオシドの立体選択的一般合成法につき記述する。高度にキラルな骨格がメリ構造をもつ中間体を経て、簡単な操作でつくられる。すなわちリボース骨格は、低原子価遷移金属を用いるポリプロモアセトンとフラン類との効果的な[3+4]環化付加反応¹³⁾をしてもつづいて行なうオキサビシクロ構造の酸化的修飾によりつくられる。

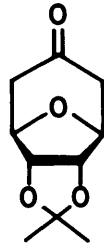
2. 結果と考察

2-1 β -リビジン β -ヌクレオシドの合成 この合成は双環性エノン[13]から出発した。この化合物はベンゼン中で $\text{Fe}_2(\text{O})_9$ ¹⁴⁾またはテトラヒドロフラン(THF)中で Zn/Ag 合金¹⁵⁾存在下 d, d', d'' -テトラプロモアセトンとフランを還元的環化付加し、ついでメタノール中で Zn/Cu 合金で脱臭素することにより得られる。[13]を0-25°Cで触媒量の四酸化オスミウムと水酸化テトラエチルアンモニウム水溶液を含有する β -ブチルアルコール中、少し過剰の70% β -ブチルヒドロハルオキシドと処理し、¹⁶⁾ついでアセトン中で無水 CuSO_4 と β -トルエンスルホン酸で処理するとアセトニド[14]が単一の結晶性異性体として68%の収率で得られた。酸素官能基は完全に立体選択的にドリ立体障害の少ない側から二重結合に導入されている。¹⁷⁾反応混合物中に他の異性体は検出されなかった。また[13]から[14]への立体選択的変換は触媒量の四酸化オスミウム存在下30%過酸化水素を酸化剤として用いることにより52%の収率で達成することができた。アセトニドの α 立体化学は、¹H NMRスペクトルで等価な H_b と H_c に由来するシグナルが δ 3.98に鋭い一重線として現われることより立証された。この強固な三環性システムのDreidingモデルでは、 $\text{H}-\text{C}(6)-\text{C}(5)-\text{H}$ (または $\text{H}-\text{C}(7)-\text{C}(1)-\text{H}$)の二面角が約90°である。このことは観測されたスピン-スピン結合定数が $\sim 0\text{ Hz}$ であることと一致している。

もしアセトニドが他方のβ配置をもっているとするれば、二面角は30-40°となりスピン-スピン結合定数は5~6Hzを示すはずである。¹⁸⁾ 以上に基づいて塩化メチレン中、室温でNa₂HPO₄とエチレンジアミン四酢酸ナトリウム存在下2当量のトリフルオロ過酢酸を用いてBaeyer-Villiger酸化を行なった。望まれるα-β-グリコシル骨格をもつ重要な中間体である[15]が81%の収率(消費した[14]を基準にすると94%)で得られた。4,4'-チオビス(6-~~oxa~~-7-テトラヒドロ-3-メチルフェニル)¹⁹⁾存在下、 α -クロロ過安息香酸を用いた酸化反応は非常に遅く進行しかつ収率も59%に低下した。ラクトンの生成はIRスペクトルで1737 cm⁻¹ (C=O)に吸収が現われることにより裏付けられた。このようにして、高度なキラル構造をもつ正に重要な中間体をアセトンとフランとから簡単に対称な物質を出発にして容易に合成することができた。天然物合成のために必要な光学分割は、THF中で水酸化ナトリウム水溶液で行なうことで得られるセコ酸[16]を経る行なうことができた。[16]とシンコニジンの当量混合物をアセトン中で加熱し、ついで冷却して結晶を析出させ、最後にアセトンから再結晶して光学活性な塩, mp 80°C, $[\alpha]_D^{25} -75.3^\circ$ (c 0.465, C₂H₅OH)を得た。このようにして得られた塩を塩酸で処理することにより光学分割したセコ酸[D-16]が得られた。ついで無水酢酸とピロリジン中90-100°Cで加熱することにより環化し、光学活性なラクトン[D-15], mp 161-163°C, $[\alpha]_D^{26} +84^\circ$ (c 0.63, CHCl₃), をラセミ[16]から4%の総収率で得た。このキラルなラクトンは、D-リボースから別途合成²⁰⁾した標品とすべての点で一致した。つぎの合成課題はラクトンのα位にホルミル基または合成的に等価なものを導入することである。数多くの失敗の後、Brederec試薬²⁴⁾が最も効果的であることを見出した。すなわち[D-15]を±-(C₆H₉OCH[N(CH₃)₂])₂とN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)中60°Cで処理したとするとジメチルアミノメチレンラクトン[D-17]が91%の収率で得られた。生成物のIR吸収[1685と1680 (C=O), 1595 cm⁻¹ (C=C)]とUV吸収[296 nm (ε 13500)]はジメチルアミノメチレンラクトン構造に特徴的な吸収を示した。¹H NMRスペクトルは一重線二本から成る二組のシグナルをδ 2.94と3.16 [N(CH₃)₂] および 6.69と7.34



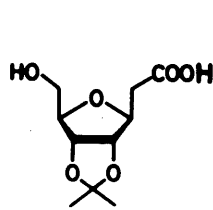
[13]



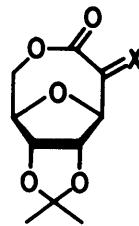
[14]



[15]



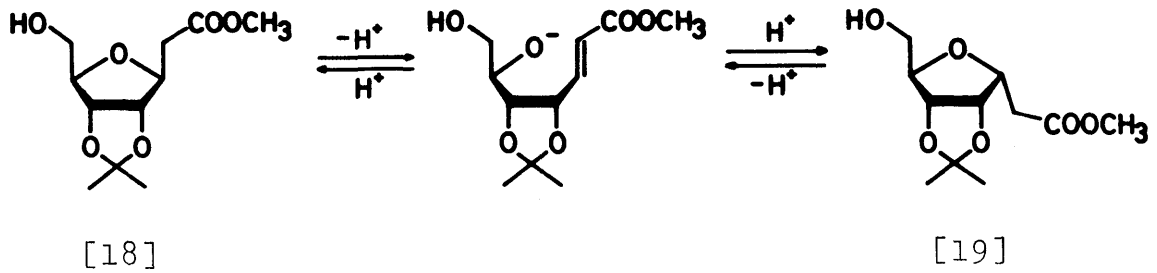
[16]

[17], X = $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$

[26], X = O

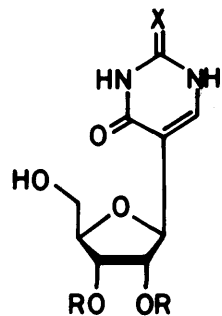
[29], X = (E)-CHFur

(=CH)に示した。このことは生成物がEとZ-二重結合異性体の1:2混合物であることを示している。[15]のセコ形であるヒドロキシエステリル[18]は塩基性条件下で立体化学的に非常に不安定であることを注意すべきである。通常の方法を用いるホルミル化またはそれに相当する操作を行なうと容易に異性化が起こり、より安定な異性体[19]が生成する。この異性化は、分子内逆Michael反応/再環化の過程で進行する。^{22,25)}したがって、C-1'位で「天然」の立体化学を保持するためにラクトン[15]を用いることは、とりわけ有利である。アミノメチレンラクトン[D-17]は天然および非天然ポリミジンC-ヌクレオシド合成の共通な中間体となる。たとえば[D-17]と尿素の混合物を1 mol dm⁻³ナトリウムエトキシドのエタール溶液中で還流すると、ラニル誘導体[D-20],²⁸⁾ mp 235-236°C, $[\alpha]_D^{26} -18.1^\circ$ (c 0.16, CH₃OH) が60%の収率で得られた。10%塩化木素-メタール溶液を用いて室温でイリ700°Cリテン基を除くと、70%イドリジン[1], mp 243-244°C, $[\alpha]_D^{21} -4.30^\circ$ (c 0.47, H₂O), が得られた。この



もとのスルホクトルおよび物理恒数は天然から得られたもののそれと完全に一致した。さらに[1]は天然C-ヌクレオシドであるアソイドシキジン[4]²⁾や非天然型C-ヌクレオシドである6-アザアソイドワリジン[21]²⁹⁾と立体化学を制御した通常の方法で変換することが出来る。

ラクトン[D-17]を還流エタール中でナトリウムエトキシドを用いてチオ尿素と縮合せるとアセトニド[D-22], [22]²²⁾ - 8.0° (C 0.92, CH₃OH), が81%の収率で生成した。ついで10%塩化水素-メタノール溶液を用いて脱保護したところ、2-チオアソイドワリジン



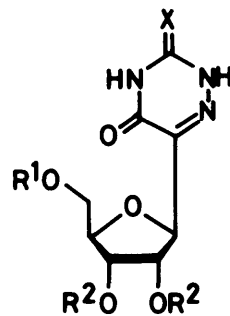
[20], R--R = C(CH₃)₂;

X = O

[22], R--R = C(CH₃)₂;

X = S

[23], R = H; X = S



[21], R¹ = R² = H; X = O

[35], R¹ = Si(CH₃)₂-t-C₄H₉;

R²--R² = C(CH₃)₂; X = O

[37], R¹ = Si(CH₃)₂-t-C₄H₉;

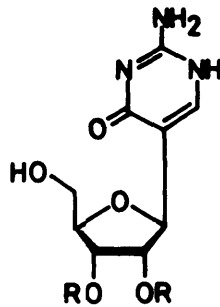
R²--R² = C(CH₃)₂; X = S

[38], R¹ = R² = H; X = S

[23]²⁷⁾ が非常に吸湿性の固体として 90% の収率で得られた。

化学療法剤として有用なフソイドイリ シンジン [25]^{27,30)} はまた同様の方法で [D-17] から合成できた。すなわち熱エタール中で GP = ジン塩酸塩とナトリウムエトキシドを用いてヘテロ環形成を行なったところ、[D-24], mp 170-174°C, $[\alpha]_D^{22} -50.8^\circ$ (c 0.73, CH₃OH), が 81% の収率で生成した。つぎに塩化水素を触媒に用いて加メタール分解を行なうと [D-25] の塩酸塩,^{27,30)} mp 212-215°C, $[\alpha]_D^{22} +14.3^\circ$ (c 0.49, H₂O), が 93% の収率で得られた。

注目すべきことにこれらのすべてのヘテロ環形成-脱保護の過程でグリコシル部位でのエポキシ化はまったく起こらなかった。



[24], R--R = C(CH₃)₂

[25], R--R = H

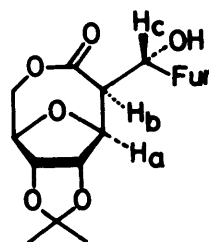
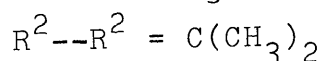
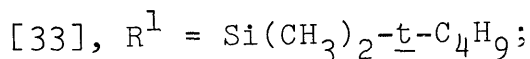
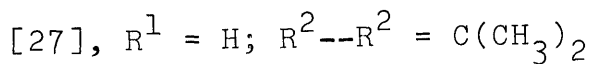
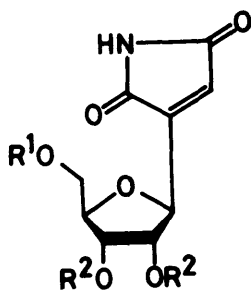
2.2 ショウドマイシンの合成

筆者はラクトン [D-15]

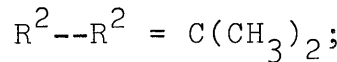
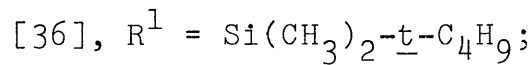
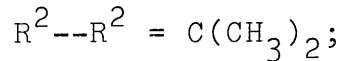
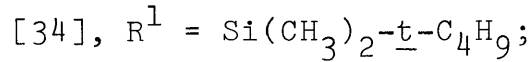
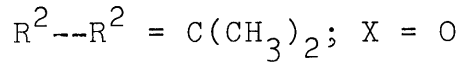
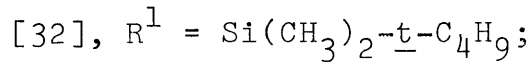
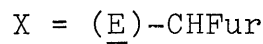
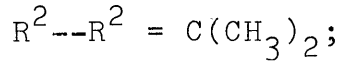
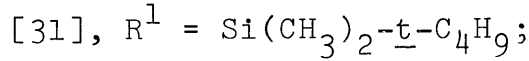
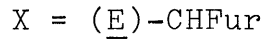
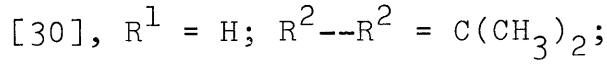
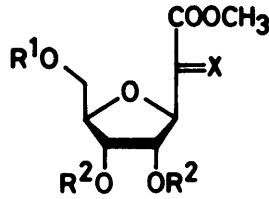
または [D-17] がポリシジンリボ-C-ヌクレオシド以外のヌクレオシド合成にも有用であろうと考えた。ショウドマイシン [5]³¹⁾ (天然のマリンシド C-ヌクレオシド) の合成の可能性を二つの異なった方法で検討した。一つの方法は中間体として再び [D-17] を用いるものである。このラクトンを酢酸エチル中 -78°C でオザン分解し、つぎに -78°C から室温にかけてジメチルスルフィドを反応させたところ、³²⁾ 不安定なγ-エステル [D-26] が得られた。このものの IR スペクトルはラクトンとγ-ケトカルボニルに由来する吸収を 1732 cm⁻¹ に示し、共役二重結合に由来する吸収は示していない。この化合物をただちに

DMF 中で $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCHCONH}_2$ との Wittig 反応^{31a, 33)} を行なわせると、
 [D-27], mp 142-143°C, $[\alpha]_D^{24} -2.31^\circ$ (≤ 1.07 , CHCl_3) が 30% の
 収率で得られた。イソフロピリテン基を含むトリフルオロ酢酸を用い
 て除き、ショウドマイシン [5], mp 151-152°C, $[\alpha]_D^{24} +48.7^\circ$ (\leq
 1.4, H_2O) の合成を完成した。

[5] の別法は [D-15] と フルフラール との アルド-IV 反応を利用
 するものである。THF 中 -78°C で リチウムシクロヘキシルイソフロピ
 ルアミドを用いて両者を反応させると、付加体 [D-28] ($\text{Fur} = \alpha\text{-フルル}$),
 mp 139-141°C, $[\alpha]_D^{21} +26^\circ$ (≤ 2.63 , CHCl_3) が 90% の収率で得
 られた。得られた化合物は単一の異性体であり、その $^1\text{H NMR}$ スペク
 トルよりラクトンカルボニルの α 位は Δ 立体配置であり ($J_{\text{Ha}, \text{Hb}} = 5.0$
 Hz)³⁴⁾ かつアルドール部分に関してはトレオ関係³⁵⁾ ($J_{\text{Hb}, \text{Hc}} = 9.0$
 Hz)³⁶⁾ であることが明らかになった。[D-28] をピリジン中 25°C
 で塩化ピバロイルと処理し、 Fur で加熱 (90°C) するとより脱水し
 て [D-29], mp 160-162°C, $[\alpha]_D^{21} -143^\circ$ (≤ 0.64 , CHCl_3) を定量
 的に得た。 $\alpha\text{-フルフリレン}$ 構造は IR スペクトルで 1715 ($\text{C}=\text{O}$) と
 1627 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$) に吸収が観察されることおよび $^1\text{H NMR}$ スペクト
 ルで $\delta 7.24$ ($=\text{CH}$) に一重線が観察されることより確証した。0.05
 mol dm^{-3} メタノール性ナトリウムメトキシドを用いて 0°C でラクトン



[28]



を開環するとオイル状の [D-30], $[\alpha]_D^{21} +104^\circ$ (c 2.90, $CHCl_3$), が 86% の収率で生成した。つぎ DMF 中で t -C₄H₉(CH₃)₂SiCl と イミダゾールを反応させて一級水酸基をシリル化したと c 3.39³⁹⁾ 定量的にメケルエステル [D-31], $[\alpha]_D -0.98^\circ$ (c 0.44, $CHCl_3$), が得られた。この化合物の ¹H NMR スペクトルはその β-ε-グリコシル構造をよく支持している。すなわちこのイソプロピルデンメケル基の一重線が δ 1.25 と 1.56 に化学シフト差 0.31-ppm で現われており、近縁のイソプロピルデンリボヌクレオシド類のスペクトルの挙動において、β-アノマーは化学シフト差が 0.18 ppm 以上であり、α-アノマーは 0.1 ppm 以下である³⁸⁾ ことから示唆される。酢酸エチル中 -78°C で [D-31] をオゾン分解し、ついでジメケルスルフィドを用いて還元的後

処理を行なったところ不安定なケトエステル [D-32] が得られた。ついでこの化合物を精製することなくクロロホルム中で $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}\text{CO}\text{NH}_2$ と Wittig 縮合^{31a, 33)} を行なって、[D-33], $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 2.1^\circ$ (C 1.40, CHCl_3), \wedge 29% の収率で導いた ([D-31] を基準にした収率)。トリフルオロ酢酸を用いて加水分解すると、ショウドマイシン [5] が生成した。またフルフリデンラクトン [D-29] をオゾン分解し、ついで Wittig 反応を行なうとショウドマイシンアセトイド [D-27] が得られた。しかし収率は 15% にすぎなかった。

上述したすべての変換反応は、またもやアピマー中心におけることができるエピ化も供けぬすに完結することができた。

2.3 1,2,4-トリアジン C-ヌクレオシドの合成 ケト

エステル [D-32] は立体選択的な方法でいくつかの 1,2,4-トリアジン C-ヌクレオシド類³⁹⁾ に変換することができると。たとえば [D-32], セミカルバジット塩酸塩、および酢酸ナトリウムとトリウムとの混合物を含むメタール中で還流すると、セミカルバジン, [D-34], $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 1.6^\circ$ (C 1.0, CHCl_3), がシステマチックな異性体の混合物として 30% の収率で得られた ([D-31] を基準にした収率)。異性体比は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルで δ 11.29 と 10.21 に観測される N-H の積分比から約 1:1 と決定した。⁴⁰⁾ つぎに 0.1 mol dm^{-3} エタール性ナトリウムエトキシドを用いて還流下環化させると、⁴¹⁾ 6-アザウロシル誘導体 [D-35], $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 35.8^\circ$ (C 8.90, CHCl_3), が 40% の収率で得られた。この化合物を加水分解すると、6-アザウロソイドウリジン [21], ²⁹⁾ mp 136-138°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 23.4^\circ$ (C 0.5, H_2O), が得られた。同様にして、[D-32] と 4-オセミカルバジットをメタール中で還流すると 4-オセミカルバジン [D-36], $[\alpha]_{\text{D}}^{21} - 0.71^\circ$ (C 1.1, CHCl_3), が 25% の収率で得られた ([D-31] を基準にした収率)。この化合物を 0.1 mol dm^{-3} ナトリウムエトキシド-エタール溶液中で反応させ [D-37], $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 1.4^\circ$ (C 2.30, CHCl_3), を 56% の収率で得た。保護基を含むトリフルオロ酢酸を用いて除いたところ、6-アザ-2-4-オソイドウリジン [38], ²⁹⁾ mp 193-195°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 3.5^\circ$ (C 0.5, H_2O), が得られた。

3 結 論

ここに示したように筆者の合成目的は達せられた。この合成の注目すべき点は、強固な双環性中間体 [13] や [15] を用いたことである。これらを使用したことにより、リボース部分の構築やβ立体配置を有しているハテロ環の形成などすべての変換を完全に立体化学を制御して行なうことができた。望ましくないα体の生成を完全に防ぐことができた。さらにこの方法は従来の方法に比べより実用的でもある。すなわち合成ルートが直截性および出発物質が容易に得られるためである。さらに重要なことは、この方法によればいろいろな種類の人工的なβ-ヌクレオシド（特に糖部分を修飾したもの）を容易に合成することができるということである。この大きな一般性は、適当に置換したポリブロモケトンとフラン類との遷移金属を用いた還元的環化という合成的自由度に由来していることは明らかである。^{13,14)} この方法を用いて種々のポリミジンβ-ヌクレオシドが合成された；5'-アルキル体、⁴²⁾ 1'-または4'-修飾体、⁴³⁾ 2'-または3'-置換体、⁴⁴⁾ 1,4'-ジアルキル体⁴⁵⁾ 等である。ホモβ-ヌクレオシド（ホモショウドマイシン、⁴⁶⁾ ホモピラゾマイシン、⁴⁶⁾ およびポリミジン誘導体⁴⁷⁾ もまた合成された。

最後に、最近になりショウドマイシン合成が非糖類から効果的に行なわれるようになったことを付け加えておく。この合成法はフランとアクリル酸エステルまたはアセチレンジカルボン酸誘導体とのDiels-Alder 反応を基本にしてゐる。⁴⁸⁾

4 実験

4-1 機器およびクロマトグラフィー 融点は未補正值である。元素分析は名古屋大学工学部と藤沢薬品工業株式会社に依頼した。赤外吸収(IR)スペクトルはJASCO DC-402 G型またはIRA-1型装置を用い、特に記述しない限りクロロホルム中で測定した。紫外吸収(UV)スペクトルは日立323型装置を用い、記載した溶媒中で測定した。核磁気共鳴(NMR)スペクトル(^1H NMRと ^{13}C NMR)はVarian HA-100とVarian CFT-20型装置を用い、記載した溶媒中で測定した。化学シフトはテトラメチルシランを内部基準に用いppm単位で表わした。 ^1H NMRで、カップリング定数はヘルツ単位で表示した。カップリング様式についてはつぎのとおりである: s = 一重線, d = 二重線, t = 三重線, q = 四重線, m = 多重線。低分解能マススペクトルは、日立RMU-6C型またはJEOL D-100型装置を用い、イオン化電圧70 eVで測定した。分子イオンピークまたは重要なフラグメントピークのみを示した。高分解能マススペクトルは小野薬品工業株式会社に依頼した。旋光度はJASCO DIP-SL型またはJASCO DIP-140型装置を用いて測定した。分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)にはE. Merck社製Kieselgel 60 PF₂₅₄ (0.25mm)を用いた。分取用TLCには厚さ1.0mmのE. Merck Kieselgel 60 PF₂₅₄ ガラス板(20cm X 20cm)を用いた。カラムクロマトグラフィーには、特に記述しない限りE. Merck Kieselgel 60 (70-230 μm)を用いた。有機溶媒中での反応は、アルゴン雰囲気下で行なった。溶媒の濃縮には、水流アスピレーター減圧下、ロータリーエバポレーターを用いて行ない、最後に真空ポンプを用いて行なった。

4-2 溶媒 下記の有機溶媒は、市販品をさらに精製して反応に用いた。エーテルとテトラヒドロフラン(THF)はナトリウムベンゾフェノンケチルから蒸留した。 N,N -ジメチルホルムアミド(DMF)、ピリジン、および t -ブチルアルコールは水素化カルシウムから蒸留して用いた。メタノールとエタノールはマグネシウムリボンから蒸留した。酢酸エチルと塩化メチレンは P_2O_5 から蒸留した。クロロホルム

は使用前に Woelm アルミニウムオキシド W200, activity grade super I, を通した。抽出、クロマトグラフィー、および再結晶には市販品を単蒸留したものを用いた。

4.3 使用した物質 III-クロロ過安息香酸は市販品を文献に従って⁵²⁾精製してから使用した。イソプロピルニコロハキシルアミンと無水酢酸は水素化カルシウムから蒸留した。フルフラールは、まずアルミナの短いカラムを通し、ついで蒸留したものを使用した。II-ブチルリチウム-ハキサン溶液は常法に従って⁵³⁾濃度を決定してから用いた。text-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタンは Bredereck の方法²⁴⁾に従って合成した。カルバモイルメチレントリフェニルホスホランは Trippett の方法³³⁾に従って合成し、使用前に 0.01 mm Hg, 室温で一晩 P₂O₅ 上で乾燥した。他の試薬は、市販品を精製するにとなく用いた。

4.4 (1R*, 5S*, 6S*, 7R*)-6,7-イソプロピリジンジオキシ-
8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン[14]: A. text-74IV
ヒドロペルオキシドを用いた場合 20% 水酸化テトラエチルアンモニウム水溶液 (2.4 ml, 3.26 mmol), text-ブチルアルコール (60 ml), および 8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-6-エン-3-オン [13]^{14,16)} (3.72 g, 30 mmol) の混合物中に、激しく撹拌しながら 0°C で 70% text-ブチルヒドロペルオキシドの text-ブチルアルコール (6.0 ml, 46.7 mmol) と 0.02 mol dm⁻³ 四酸化オスミウム の text-ブチルアルコール溶液 (30 ml, 0.6 mmol) を加えた。黄色の混合物を 0°C で 30 分ついで 20°C で 5 時間撹拌した。text-ブチルヒドロペルオキシド (2.0 ml, 15.6 mmol), 四酸化オスミウム (10 ml, 0.2 mmol), および水酸化テトラエチルアンモニウム水溶液 (1.0 ml, 1.4 mmol) をさらに加えて 25°C で 24 時間撹拌した。20% Na₂S₂O₃ 水溶液 (40 ml) を 0°C で加えた後、混合物を 1 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をアセトン (100 ml) に溶解した。不溶物をセライト 545 層を通して除いた。口液を濃縮し、得られたオイルをエタノール (50 ml) に溶解した。これを濃縮した。この

溶解-濃縮をさらに二回行った。得られたオイルと無水 CuSO_4 (10g, 62.7 mmol), β -トルエンスルホン酸 (100 mg), およびアセトン (100 ml) の混合物を 25°C で 2 時間攪拌した。不溶物はセライト 545 層を通して除き、ついで濃縮してオイル状の生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン-酢酸エチル) に供し、アセトニド [14] (4.05g, 68%) を無色の結晶として得た。クロロホルム-ヘキサンから再結晶して分析用サンプルを得た。mp $119-121^\circ\text{C}$; IR 1715 ($\text{C}=\text{O}$), 1378 と 1370 cm^{-1} (イソプロピリデン); $^1\text{H NMR}$ (ベンゼン- d_6) δ 1.06 と 1.47 (s, イソプロピリデン CH_3), 1.76 (d, $J=16.0\text{ Hz}$, $\text{H}_{2\beta} = \text{H}_{4\beta}$), 2.08 (dd, $J=6, 16.0\text{ Hz}$, $\text{H}_{2\alpha}$ と $\text{H}_{4\alpha}$), 3.98 (s, H_6 と H_7), 4.23 (d, $J=6\text{ Hz}$, H_1 と H_5); MS m/z 198 (M^+)。分析値: C, 60.22; H, 7.00%。
 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ としての計算値: C, 60.59; H, 7.12%。

B. 過酸化水素を用いた場合 30% 過酸化水素 (100 ml, 863 mmol) を [13] (11.6g, 102 mmol), 四酸化オスミウム (200 mg, 0.99 mmol), tert-ブチルアルコール (50 ml), エーテル (50 ml), およびアセトン (500 ml) の混合物中に 0°C で 2 時間加えた。反応混合物を 20°C で 13 時間攪拌し、 0°C に冷却した。その中に NaHSO_3 (30g) を加えた。 20°C で 3 時間攪拌し、溶液量が 50-100 ml になるまで濃縮した。酢酸エチル (200 ml \times 2, 100 ml) で抽出後、濃縮してオイルを得た。このオイルと無水 CuSO_4 (20g, 125 mmol), β -トルエンスルホン酸 (500 mg), およびアセトン (200 ml) の混合物を 20°C で 4 日間攪拌した。不溶物を除いた後、濃縮してオイルを得た。カラムクロマトグラフィー (1:3 から 1:2 酢酸エチル-ヘキサン) を行ない無色結晶のアセトニド [14] (10.5g, 52%) を得た。mp $119-121^\circ\text{C}$ 。

4-5 (±)-2-(2,3- β -イソプロピリデン- β -リボフラ) シル)-酢酸ラクトン [15]: A. トリフルオロ過酢酸を用いた場合 トリフルオロ過酢酸の塩化メチレン溶液は、塩化メチレン (200 ml) 中で、90% 過酸化水素 (9.62 ml, 255 mmol) と無水トリフルオロ酢酸 (43.3 ml, 305 μmol) を 0°C で反応させることにより調整した。このトリフルオ

口過酢酸の溶液を 0°C で、[14] (25.5g, 127 mmol), Na_2HPO_4 (130g, 915 mmol), エチレンジアミン四酢酸ニトリウム (2g), および塩化メチレン (200ml) の混合物中に激しく攪拌しながらゆっくりと加えた。 25°C で 12 時間攪拌後、塩化メチレン (200ml) で希釈した。その中に 0°C で $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (40.5g, 163 mmol) を加え、 25°C で 5 時間攪拌した。不溶物をセライト 545 層を通して除き、ついで濃縮して粗固体を得た。これをカラムクロマトグラフィー (1:1 から 3:1 酢酸エチル-ヘキサン) に供した。早い溶出部から未反応の [14] (3.52g, 14%) を得、おそい溶出部から結晶のラクトン [15] (22.1g, 81%) を得た。消費した [14] 基準の収率は 94% であった。[15] の分析用試ニフォルム, mp $146-147^{\circ}\text{C}$ (文献値²³⁾ mp $140-141^{\circ}\text{C}$), はクロロホルム-ヘキサンから再結晶して得た。IR 1737 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); $^1\text{H NMR}$ (ベンゼン- d_6)⁵⁴⁾ δ 1.04 と 1.42 (s, イソプロピルデン CH_3), 2.16 (dd, $J=3, 14\text{ Hz}$, H_{2a}), 2.38 (dd, $J=5.4, 14\text{ Hz}$, H_{2b}), 3.10 (dd, $J=3, 14\text{ Hz}$, H_{5a}), 3.51 (d, $J=14\text{ Hz}$, $\text{H}_{5'b}$), 3.96 (m, $\text{H}_{1'}$ と $\text{H}_{4'}$), 4.39 (d, $J=6\text{ Hz}$, $\text{H}_{2'}$), 4.58 (d, $J=6\text{ Hz}$, $\text{H}_{3'}$); MS m/z 199 (M^+-15), 分析値: C, 56.02; H, 6.66%。 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ としての計算値: C, 56.07; H, 6.57%。

B. m-クロロ過安息香酸を用いた場合 50ml の封管中に、攪拌棒, [14] (2.0g, 10 mmol), m-クロロ過安息香酸 (2.9g, 16.8 mmol), 炭酸水素ナトリウム (1.74g, 20.7 mmol), 4,4'-チオビス-(6-tert-ブチル-3-メチルフェニル)¹⁹⁾ (100mg, 0.14 mmol), およびクロロホルム (40ml) を入れた後封じた。アルミホイルで容器をおおい、光をさえぎった。混合物を $40-45^{\circ}\text{C}$ で 4 日間攪拌した。不溶物を口過した。残渣をクロロホルム (20ml) で洗浄した。濃縮して黄色の粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (1:1 から 4:1 エーテル-ヘキサン) に供し [15] (1.27g, 59%) を無色の結晶, mp $146-147^{\circ}\text{C}$, として得た。未反応の [14] (810mg, 41%) を回収した。消費した [14] 基準の収率は 99% であった。

4.6 2-(2,3-*O*-イソプロピリジン-β-D-リボフラノシ

ル) 酢酸ラクトン [D-15]: A. セコ酸の光学分割 ラセミ体の [15] (1.07g, 5mmol), THF (20ml), および 0.1 mol dm⁻³ 水酸化ナトリウム (65ml) の混合物をアルゴン下 4 時間還流した。室温まで冷却後、混合物を酢酸エチル (70ml) と 1 mol dm⁻³ 塩酸 (30ml) の混合物中にそそぎ込んだ。有機層を分離後、水層を酢酸エチル (50ml × 5) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮して (±)-2-(2,3-*O*-イソプロピリジン-β-リボフラノシ) 酢酸 [16] (754mg, 65%) を無色のシロップとして得た。IR 3620-3120 (OH), 1720 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 と 1.54 (s, 1) イソプロピリジン-CH₃, 2.64 (dd, J = 6.0, 15.5 Hz, CHaHb (COOH)), 2.84 (dd, J = 4.7, 15.5 Hz, CHaHb (COOH)), 3.66 (dd, J = 4.1, 12.0 Hz, H5'a), 3.84 (dd, J = 3.0, 12.0 Hz, H5'b), 4.10 (m, H4'), 4.30 (m, H4'), 4.56 (dd, J = 4.3, 6.7 Hz, H2'), 4.74 (dd, J = 3.9, 6.7 Hz, H3'), 5.57 (br, OH)。

セコ酸 [16] (92.4mg, 0.398mmol), シンコニジン (117mg, 0.398mmol), および アセトン (3ml) の混合物をアルゴン下 1 時間還流した。濃縮して溶液量を約 1 ml にした。これを冷蔵庫に 3 日間保存して結晶を得た。冷アセトンから再結晶して [D-16] の シンコニジン塩 (27mg, 13%) を無色の結晶として得た。mp 80°C, [α]_D²⁵ -75.3° (c 0.465, C₂H₅OH)。このものは、D-リボースから文献記載の方法²⁰⁾に従って合成した標品とすべてこの点で同じであった。

この結晶性の塩 (100mg) を激しく攪拌しながら 0.1 mol dm⁻³ 水酸化ナトリウム (4ml) と混合した。生じた沈殿をセライト 545 層を通して除き、口液をエーテル (1ml) で洗浄した。0.5 mol dm⁻³ 塩酸で酸性にした後、水層を酢酸エチル (3ml × 5) で抽出した。有機層を乾燥、濃縮して [D-16] (28mg, 63%) を無色のシロップとして得た。[α]_D³⁰ -3.0° (c 1.35, CHCl₃)。このもののスロクトルおよび物性値は、標品²⁰⁾のそれと完全に一致した。

B. セコ酸のラクトン化 [D-16] (6.38g, 27.5mmol) の ヒコリジン (85ml) 溶液中に 90-100°C (浴温) で無水酢酸 (2.60ml,

27.5 mmol) とポリジン (34 ml) の混合物をモータードライブシリンジを用い 12 時間で加えた。反応混合物を濃縮してオイルを得た。これをトルエン (20 ml X 3) で煮沸した。得られたガラス状物質をカラムクロマトグラフィー (3:1 酢酸エチル-ヘキサン) に供し光学活性なラクトン [D-15] (2.73 g, 46%) を無色の結晶として得た。クロロホルム-ヘキサンから再結晶して純品を得た。mp 161-163°C, $[\alpha]_D^{26} +84^\circ$ (c 0.63, CHCl₃)。

4.7 2-(2,3-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシ
ル)-2-(ジメチルアミノ)メチレン) 酢酸ラクトン [D-17]

[D-15] (2.14 g, 10 mmol), ²⁴⁾tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン (10 ml), および DMF (5 ml) の混合物を 60°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮してオイル状の残渣を得た。これをアンモニアで処理したシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (1:1 酢酸エチル-ヘキサン) を行ない [D-17] (2.45 g, 91%) を黄色のシロップとして得た。IR 1685, 1680, 1595, 1420 cm⁻¹; UV λ_{max} (CH₃OH) 296 nm (ε 13500); MS m/z 269 (M⁺). ¹H NMR スเปクトル (CDCl₃) は生成物が Z-と E-のオレフィン異性体の約 2:1 混合物であることを示した: δ 1.32 と 1.51 (s, イソプロピリデン (CH₃)), 2.94 と 3.16 (s, N(CH₃)₂, 1:2 比), 4.10-5.10 (m, H_{1'}, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}, および H_{5'}), 6.69 と 7.34 (s, =CH, 1:2 比)。分析用サンプルはエーテル-ヘキサンから再結晶して得た。mp 78-80°C。分析値: C, 58.31; H, 7.01; N, 5.23%。C₁₃H₁₉O₅N としての計算値: C, 57.98; H, 7.11; N, 5.20%。

4.8 5-(2,3-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシ
ル)ウラシル [D-20] [D-17] (4.12 g, 15.3 mmol), 尿素 (4.59 g, 76.6 mmol), および 1 mol dm⁻³ ナトリウムエトキシドのエタール溶液 (77 ml) の混合物をアルゴン下 5 時間還流した。反応混合物を濃縮してシロップを得た。これを水 (10 ml) に溶解し、¹H で pH 試験紙でチェックしたから 6 mol dm⁻³ 塩酸で中和した。混合物を濃縮し、得られたオイルを

エタノール (80 ml) に溶解した。不溶物を口過によって除いた。濃縮後カラムクロマトグラフィー (1:5 から 1:3 エタノール-クロロホルム) を行ない [D-20] (2.61 g, 60%) を淡い黄色の結晶として得た。 $R_f = 0.29$ (1:5 エタノール-クロロホルム)。分析用サンプルは、エタノール-アセトン-ヘキサンから再結晶して得た。mp 235-236°C (文献値²⁸⁾ 233-234°C); $[\alpha]_D^{21} -18.1^\circ$ (c 0.16, CH₃OH); UV λ_{max} (CH₃OH) 263 nm (ϵ 5960), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 284 nm (ϵ 7110); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 1.27 と 1.49 (s, イソプロピル基の CH₃), 3.53 (br s, H5'), 3.91 (br q, $J = 4.0$ Hz, H4'), 4.57-4.97 (m, H1', H2', H3', および OH), 7.55 (s, H6), 10.93 と 11.14 (br s, NH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 25.45, 27.42, 61.74, 80.30, 81.55, 83.91, 84.33, 110.40, 112.81, 140.03, 151.05, 163.27。これらの物理恒数とスペクトルデータは、文献記載の方法²⁸⁾ に従って合成した標品のそれと完全に一致した。

4.9 5-(β -D-リボフラノシル)ウラシル (フソイドウリジン) [1] [D-20] (321 mg, 1.14 mmol) のエタノール溶液 (5 ml) と 10% 塩化水素-エタノール溶液 (5 ml) の混合物を 20°C で 5 時間攪拌した。析出したフソイドウリジン [1] を口過することによりあつめた。口液を濃縮し、残渣をエタノールで共沸した。このようにして得られた残渣をエーテル (5 ml x 3) で洗浄すると [1] がさらに得られた。総収量は 259 mg (93%) であった。エタノールから再結晶して分析用サンプルを得た。mp 243-244°C (文献値²⁷⁾ 221-222°C); $[\alpha]_D^{21} -4.30^\circ$ (c 0.47, H₂O); UV λ_{max} (CH₃OH) 264 nm (ϵ 4750), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 263 nm (ϵ 7560), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 285 nm (ϵ 7360); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 3.33-4.03 (m, H2', H3', H4', および H5'), 4.51 (d, $J = 4.0$ Hz, H1'), 4.54 (br, OH), 7.52 (d, $J = 6.0$ Hz, H6), 10.85 (d, $J = 6.0$ Hz, H1), 11.07 (br s, H3); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 61.36, 70.62, 73.93, 78.80, 83.47, 111.05, 139.62, 150.98, 163.57。天然から得られたフソイドウリジンのスペクトルデータと物理恒数に一致して得られた化合物

のそれは完全に一致した。

4.10 5-(2,3-O-イソプロピリジン-β-D-リボフラノシ
ル)-2-4オウラシル [D-22] [D-17] (2.14g, 7.96 mmol), 4オ
 尿素 (3.02g, 39.8 mmol), および 1 mol dm⁻³ ナトリウムエトキシドの
 エタール溶液 (40 ml) の混合物をアルゴン下 3時間攪拌した。濃縮
 して得られた残渣を水 (10 ml) に溶解した。6 mol dm⁻³ 塩酸で中和し
 た。酢酸エチル (50 ml × 5) で抽出し、ろいで濃縮して黄色の固体を
 得た。これをカラムクロマトグラフィー (1:30 から 1:5 × ター
 ーロクロホルム) に供し [D-22] (1.93g, 81%) を淡い黄色の泥沫とし
 て得た。R_f = 0.65 (1:5 × ターロクロホルム); [α]_D²² -8.0°
 (c 0.92, CH₃OH); UV λ_{max} (CH₃OH) 276 nm (ε 13930), 292 (12860),
 λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 264 nm (ε 12920), 290 (10560); ¹H NMR
 (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 1.27 と 1.49 (s, イソプロピリジン (CH₃),
 3.20 (br s, H5'), 3.91 (m, H4'), 4.5-4.7 (m, H1', H2', および H3'), 7.50
 (s, H6), 12.42 (br s, NH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ
 25.43, 27.36, 61.62, 79.94, 81.41, 84.02, 85.07, 112.84, 115.92, 139.11,
 160.16, 175.39。分析値: Ⅲ/Ⅴ, 300.07739。C₁₂H₁₆O₅N₂S とし
 ての計算値: M, 300.07798。

4.11 5-(β-D-リボフラノシル)-2-4オウラシル (2-4オ
ソイドウリジン) [D-23] [D-22] (763 mg, 2.56 mmol) のター
 ール溶液 (5 ml) と 10% 塩化水素-ターール溶液 (7 ml) の
 混合物を 20°C で 1時間攪拌した。濃縮して残渣を得た。これをエタ
 ールで煮沸して、無色の固体が得られた。この固体をエーテル (7 ml
 × 2) で洗浄し、ろいで真空で乾燥して 2-4オソイドウリジン
 [D-23] (599 mg, 90%) を非常に吸湿性な無色の粉末として得た。⁵⁵⁾
 UV λ_{max} (CH₃OH) 275, 293 nm, ⁵⁵⁾ λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 274,
 291 nm, ⁵⁵⁾ λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 264, 284 nm; ⁵⁵⁾ ¹H NMR
 (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 3.5-4.1 (m, H2', H3', H4', および H5'),
 4.59 (d, J = 3.8 Hz, H1'), 6.11 (br s, OH), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, H6), 12.28

(d, $J = 5.2$ Hz, H_1), 12.37 (br s, H_3); $^{13}\text{C NMR}$ (シ \times 4 ν - d_6 スルホキシド) δ 62.26, 71.52, 74.76, 79.77, 84.37, 110.70, 140.58, 151.77, 164.44。別途合成²⁷⁾した [D-23] とここで得られた生成物はあべての点で一致した。

4.12 5-(2,3-D-イソフロピリン- β -D-リボフラ)シ
ル)イリシトシン [D-24] ガア=ジン塩酸塩 (4.53g, 45.5 mmol) を
 1 mol dm^{-3} ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (50 ml) に溶解した。
この溶液を [D-17] (2.45g, 9.11 mmol) に加え、混合物をアルゴン下
3時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を水 (10 ml) に溶解
した。注意深く 6 mol dm^{-3} 塩酸で中和した後、水層を濃縮してオイル
を得た。これをエタノール (150 ml) にとかけた。不溶物を除いた後、
濃縮して無色のオイルを得た。カラムクロマトグラフィー (1:30 から
1:5 \times タリール-クロロホルム) を行なって [D-24] (2.09g, 81%)
を無色の固体として得た。分析用サンプルはメタノールから再結晶し
て得た。mp 170-174°C; $[\alpha]_D^{22} -50.8^\circ$ (c 0.73, CH_3OH); UV
 λ_{max} (CH_3OH) 226 nm (ϵ 5530), 290 (5390), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3}
NaOH) 233 nm (ϵ 12660), 277 (9680); $^1\text{H NMR}$ (シ \times 4 ν - d_6 スル
ホキシド) δ 1.27 & 1.48 (s, イソフロピリン CH_3), 3.51 (br d, $J =$
4.5 Hz, H_5'), 3.93 (br q, $J = 3.8$ Hz, H_4'), 4.5-4.9 (m, H_1' , H_2' , および
 H_3'), 6.97 (br s, NH_2), 7.63 (s, H_6); $^{13}\text{C NMR}$ (シ \times 4 ν - d_6 スル
ホキシド) δ 25.49, 27.52, 62.12, 81.77, 82.02, 83.57, 84.56, 112.27,
112.77, 152.81, 156.22, 163.25。分析値: C, 51.06; H, 5.97; N, 14.
91%。 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3$ としての計算値: C, 50.88; H, 6.05; N, 14.83%。

4.13 5-(β -D-リボフラ)シル)イリシトシン塩酸塩 (7%
ソイドイリシチン塩酸塩) ([D-25] の塩酸塩) [D-24] (1.24g,
4.38 mmol) のメタノール懸濁液 (10 ml) 中に 10% 塩化木素-メタノ
ール溶液 (20 ml) を加えた。混合物を 20°C で 1 時間攪拌した。生
じた無色の沈殿を口過して集めた。こうして得られた結晶 (1.14g, 93%)
は、7% ソイドイリシチン塩酸塩の標品のスペクトルデータおよび物

理恒数と同一のデータを示した。mp 212-215°C (文献値.²⁷⁾ 215-216°C); $[\alpha]_D^{22} +14.3^\circ$ (c 0.49, H₂O); UV λ_{\max} (CH₃OH) 225 nm (ϵ 9850), 290 (7000), λ_{\max} (0.1 mol/dm³ NaOH) 233 nm (ϵ 9570), 277 (7290); ¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 3.39-4.01 (m, H₂', H₃', H₄', および H₅'), 4.59 (d, J = 2.7 Hz, H₁'), 7.83 (s, H₆), 8.53 (br s, NH₂)。

4.14 2-(2,3-D-イソプロピリジン- β -D-リボフラ)
シル) マレイミド [D-27]: [D-17] から [D-17] (250 mg, 0.93 mmol) の酢酸エチル溶液 (20 ml) 中に -78°C でオザンを 10 分間通じた。つきつづいて クッ素ガスを 5 分間通じた。反応混合物に ジメチルスルフィド (1.0 ml, 846 mg, 13.6 mmol) を加え、-78°C で 1 時間、0°C で 3 時間、最後に室温で 1 時間攪拌した。濃縮して黄色のオイルとして [D-26] を得た。IR 1732 cm⁻¹ (C=O), = 重結合に由来する吸収なし。この不安定な化合物はさらに精製することなくつぎの反応に用いた。この粗生成物の DMF 溶液 (3 ml) 中に、(C₆H₅)₃PClCONH₂ (297 mg, 0.93 mmol) の DMF 溶液 (3 ml) を加えた。反応混合物を 20°C で 1 時間ついで 50°C で 2 時間アルゴン下で攪拌した。真空で濃縮してオイルを得た。これを分取 TLC (酢酸エチル) に供し [D-27] (75.3 mg, [D-17] を基準にして 30%) を得た。mp 142-143°C (酢酸エチル-ヘキサン) (文献値.⁵⁶⁾ 140.5-141°C); $[\alpha]_D^{24} -2.31^\circ$ (c 1.07, CHCl₃)。この化合物のスペクトルデータと物理恒数は、天然のショウドマイシンから文献記載の方法⁵⁶⁾ に従って合成したもののそれと完全に一致した。

4.15 ショウドマイシンアセトイド [D-27] の合成: [D-29]
から [D-29] (150 mg, 0.514 mmol) の酢酸エチル溶液 (20 ml) 中に -78°C でオザンを約 10 分間通じた。過剰のオザンをクッ素ガスを 5 分間通じることにより除いた。ジメチルスルフィド (0.5 ml, 423 mg, 6.81 mmol) を加え、-78°C で 1 時間、0°C で 1 時間、最後に 25°C で 1 時間攪拌した。濃縮してオイルを得た。このオイルを酢酸エチル (20 ml)

に溶解し、飽和食塩水(4 ml)で洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮して淡い黄色のオイルを得た。このオイルと $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCH}_2\text{CONH}_2$ (180 mg, 0.565 mmol), および DMF (4 ml) の混合物をアルゴン下 25°C で 1 時間、ついで 50°C で 1 時間攪拌した。真空で溶媒を除去、ついで TLC 分取(酢酸エチル)を行ない結晶のアセトニド [D-27] (21 mg, 15%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して分析用サンプルを得た。mp 141-142°C。

4.16 2-(β -D-リボフラノシル)マレイミド(ショウドマイシン) [5] [D-27] (100 mg, 0.37 mmol) と 4:1 $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}$ (3 ml) の混合物を 20°C で 10 分間攪拌した。真空で濃縮して残渣を得た。これを分取 TLC (7:3 酢酸エチル-アセトン) に供しショウドマイシン [5] (77.9 mg, 92%) を得た。アセトン-ベンゼンから再結晶して得たサンプルの $^1\text{H NMR}$, UV スペクトル, 旋光度, $[\alpha]_D^{24} + 48.7^\circ$ (c 1.4, H_2O) (文献値 $+49.1^\circ$ ^{31a)} $+49.9^\circ$ ⁵⁶⁾), および融点, mp 151-152°C (文献値 152-153°C,^{31b)} 153-154°C,⁶⁶⁾ 154.5-156°C,^{31a)} 160-161°C⁵⁶⁾), は天然のショウドマイシンのそれらと完全に一致した。

4.17 (2S)-2-(2,3-D-イソプロピリデン- β -D-リボフラノシル)-2-[(1S)-1-フリル-1-ヒドロキシメチル]酢酸ラクトン [D-28] 0.3 mol dm⁻³ の リチウムシクロヘキサリイソプロピルアミド-THF/ヘキサン溶液 (10 ml) の中に -78°C で [D-15] (500 mg, 2.3 mmol) の THF 溶液 (10 ml) を 5 分で加えた。1.5 時間後、この中に フルフラール (3.0 ml, 3.46 g, 36 mmol) の THF 溶液 (5 ml) を加えた。-78°C で さらに 1 時間攪拌した。反応混合物中に飽和シュウ酸水 (5 ml) を加え、室温まで昇温した。クロロホルム (100 ml, 50 ml, 30 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄後濃縮して黄色の結晶性粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (1:1 から 4:1 エーテル-ヘキサン最後にエーテル) を行なってヒドロキシラクトン [D-28] (640 mg, 90%) を無色の結晶として得た。

mp 139-141°C (酢酸エチル-クロロホルム-ヘキサン); $[\alpha]_D^{21} +26.0^\circ$ (c 2.63, CHCl_3); IR 3200-3600 (OH), 1728 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 と 1.46 (s, イソプロピルジーン CH_3), 2.95 (d, $J=7$ Hz, OH), 3.48 (dd, $J=5, 9$ Hz, COCH), 3.97 (d, $J=5$ Hz, H_1'), 4.15 (dd, $J=4.5, 14$ Hz, H_5a), 4.45 (dd, $J=2.5, 4.5$ Hz, H_4'), 4.55 (d, $J=6$ Hz, H_2'), 4.56 (dd, $J=2.5, 14$ Hz, H_5b), 4.82 (d, $J=6$ Hz, H_3'), 5.25 (dd, $J=7, 9$ Hz, CHOH), 6.40 (m, フリルの H_3 と H_4), 7.43 (m, フリルの H_5); MS m/z 310 (M^+). 分析値: C, 57.79; H, 5.79%. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7$ としての計算値: C, 58.06; H, 5.85%.

4.18 2-(2,3- β -イソプロピルジーン- β - β -リボフラ)
シル)-2-(フリル×4レン)酢酸ラクトン [D-29] [D-28]
 (236 mg, 0.76 mmol) のイソプロピルジーン溶液中にアルゴン下 0°C で塩化ヒン
 ドイル (0.47 ml, 458 mg, 3.8 mmol) のイソプロピルジーン溶液 (5 ml) を2分
 で加えた。0°C で1時間攪拌後、室温で24時間攪拌した。反応混合
 物をベンゼン (10 ml) で希釈後、水 (10 ml) で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4) し
 た。真空 (<0.01 mmHg) で濃縮してオイルを得た。このオイルを短
 シリカゲルカラムを通した (エーテルで溶出)。溶媒を除いて黄色の
 オイルを得た。このオイルのイソプロピルジーン溶液 (15 ml) をアルゴン下 80-
 90°C で13時間攪拌した。反応混合物をベンゼン (50 ml) で希釈後
 濃縮して黒色のオイルを得た。TLC分取 (5:1 エーテル-ヘキサ
 ン) を行ない [D-29] (222 mg, 100%) を得た。分析用サンプルは
 クロロホルム-ヘキサンから再結晶して得た。mp 160-162°C; $[\alpha]_D^{21}$
 -143° (c 0.64, CHCl_3); IR 1715 (C=O), 1627 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H NMR}$
 (CDCl_3) δ 1.35 と 1.58 (s, イソプロピルジーン CH_3), 4.25 (m, H_5'),
 4.50 (m, H_4'), 4.70 (d, $J=6$ Hz, H_2'), 4.99 (d, $J=6$ Hz, H_3'), 5.74
 (s, H_1'), 6.52 (dd, $J=2, 4$ Hz, フリルの H_4), 6.78 (d, $J=4$ Hz, フリ
 ルの H_3), 7.24 (s, COCH), 7.62 (d, $J=2$ Hz, フリルの H_5); MS
 m/z 292 (M^+). 分析値: C, 61.39; H, 5.54%. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6$ とし
 ての計算値: C, 61.64; H, 5.52%.

4.19 2-(2,3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラ)
ニル)-2-(1-フリルキチレン)酢酸キチル [D-30] [D-29]
 (220 mg, 0.69 mmol) のキチル溶液 (7 ml) 中に 0°C で 90 mmol dm^{-3} ナトリウムキチド-キチル溶液 (10 ml) を加えた。30 分攪拌後、 NaOH 中に飽和シュウ酸水 (5 ml) を加えた。クロロホルム (50 ml, 30 ml) で抽出後飽和食塩水 (10 ml) で洗浄。乾燥 (Na_2SO_4) を行なった。真空で濃縮してオイルを得た。TLC 分取 (2:1 酢酸エチル-ヘキサン) を行なり [D-30] (190 mg, 86%) を無色のオイルとして得た。 $[\alpha]_D^{25} +104^{\circ}$ (c 2.90, CHCl_3); IR 3620-3300 (OH), 1700 (C=O), 1635 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H NMR}$ (ベンゼン- d_6) δ 1.23 と 1.58 (s, イソプロピリデン CH_3), 3.27 (s, O CH_3), 3.69 (dd, $J=3, 12 \text{ Hz}$, H5'a), 3.95 (dd, $J=2, 12 \text{ Hz}$, H5'b), 3.70 (br s, OH), 4.33 (m, H4'), 5.13 (d, $J=6 \text{ Hz}$, H2'), 5.26 (d, $J=6 \text{ Hz}$, H3'), 5.95 (m, H1' とフリルの H4), 6.47 (d, $J=3 \text{ Hz}$, フリルの H3), 6.93 (d, $J=2 \text{ Hz}$, フリルの H5), 7.46 (s, C=C-H); MS m/z 324 (M^+)。分析値: C, 59.56; H, 6.41%。 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$ として計算値 C, 59.25; H, 6.22%。

4.20 2-(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-tert-ブチルジキチルシリル- β -D-リボフラ)ニル)-2-(1-フリルキチレン)酢酸キチル [D-31] [D-30] (190 mg, 0.59 mmol), tert-ブチルジキチルクロロシラン (130 mg, 0.84 mmol), イミダゾール (120 mg, 1.8 mmol), および DMF (15 ml) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をエーテル (50 ml) で希釈後、飽和食塩水 (10 ml) で洗浄した。乾燥 (Na_2SO_4) と濃縮を行なって黄色のオイルを得た。TLC 分取 (1:1 酢酸エチル-ヘキサン) を行なり [D-31] (260 mg, 100%) を無色のオイルとして得た。 $[\alpha]_D^{25} -0.98$ (c 0.44, CHCl_3); IR 1710 (C=O), 1635 (C=C), 830 cm^{-1} (Si-O); $^1\text{H NMR}$ (ベンゼン- d_6) δ 0.06 (s, Si-CH_3), 0.98 (s, Si-CH_3), 1.25 と 1.56 (s, イソプロピリデン CH_3), 3.38 (s, O CH_3), 3.97 (d, $J=6 \text{ Hz}$, H5'a), 3.98 (d, $J=5.5 \text{ Hz}$, H5'b), 4.38 (q-様, $J=6 \text{ Hz}$, H4'), 5.02 (t, $J=6 \text{ Hz}$, H3'),

5.22 (dd, $J = 4, 6$ Hz, H_2'), 5.90 (dd, $J = 2, 4$ Hz, H_4),
 6.00 (d, $J = 4$ Hz, H_1'), 6.41 (d, $J = 4$ Hz, H_3), 6.86 (d, $J =$
 2 Hz, H_5), 7.44 (s, $C(=CH)$); MS m/z 423 ($M^+ - 15$).
 分析値: C, 60.03; H, 7.97%. $C_{22}H_{34}O_7Si$ としての計算値: C,
 60.25; H, 7.81%。

4-21 3-(2,3- \underline{O} -イソプロピリデン-5- \underline{O} -*tert*-ブチルジ
メチルシリル- β - \underline{D} -リボフラノシル)マレイミド [D-33]

[D-31] (260 mg, 0.59 mmol) の乾燥酢酸エチル溶液 (30 ml) 中に -78°C
 でオゾンを経るまで溶液の色が青色になるまでふき込んだ。その後酸素ガスを
 過剰のオゾンを除くために 10 分間ふき込んだ。ジメチルスルフィド
 (1.0 ml, 846 mg, 13.6 mmol) を -78°C で加え、反応混合物を -78°C で
 1 時間、その後室温で 2 時間撹拌した。濃縮して黄色の粗生成物を 430
 mg 得た。これにクロロホルム (30 ml) を加えて激しくふった。不溶
 物をセライト 545 層を通して除き、母液を濃縮して 2-(2,3- \underline{O} -イ
 ソプロピリデン-5- \underline{O} -*tert*-ブチルジメチルシリル- β - \underline{D} -リボ
 フラノシル)グリオキシル酸メチル [D-32] を黄色のオイルとして
 得た。IR 1760 (肩, $C=O$), 1740 cm^{-1} ($C=O$); MS m/z 374 (M^+).
 クロマトグラフィーでこの化合物の精製を試みても完全に分解し失敗し
 た。したがってこの化合物は精製するのではなくこの反応に使用した。

粗 [D-32] ([D-31] (150 mg, 0.40 mmol) から得た), $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCH}_2\text{ONH}_2$
 (270 mg, 0.80 mmol), およびクロロホルム (20 ml) の混合物を室温
 で撹拌した。2 時間後、ホスホラン (130 mg, 0.39 mmol) のクロロホルム
 溶液 (5 ml) をさらに加えた。反応混合物をさらに 30 分間撹拌し
 た。濃縮してオイル状の残渣を得た。TLC 分取 (2=1 エーテル-
 ヘキサン) を行ない [D-33] (43 mg, [D-31] を基準にして 29%) を
 得た。 $[\alpha]_D^{24} + 2.1^\circ$ (c 1.40, CHCl_3); IR 3420 (NH), 1775 ($C=O$),
 1726 ($C=O$), 1620 ($C=C$); UV λ_{max} (CH_3OH) 221 nm (ϵ 13800); ^1H
 NMR (CDCl_3) δ 0.05 (s, t - $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.85 (s, i - $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 1.34
 と 1.59 (s, イソプロピリデン CH_3), 3.70 (br d, $J = 4.0$ Hz, H_5'), 4.20 (m,
 H_4'), 4.66 (m, H_2' と H_3'), 4.82 (m, H_1'), 6.49 (t, $J = 2$ Hz, H_3), 7.42

(br s, NH); MS m/z 368 ($M^+ - 15$). 分析値: C, 56.45; H, 7.58; N, 3.44%. $C_{18}H_{29}O_6NSi$ として計算値: C, 56.37; H, 7.62; N, 3.65%.

4.22 3-(β -D-リボフラ)ニル)マレイミド(シヨウドマイシン)[5] [D-33] (130 mg, 0.339 mmol) と 4:1 $CF_3COOH-H_2O$ (3 ml) の混合物を 25°C で 10 分間攪拌した。室温で真空濃縮して白色の結晶性の粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (1:4 アセトン-酢酸エチル) に供しシヨウドマイシン[5] (66 mg, 85%) を得た。mp 151-152°C (アセトン-ベンゼン)。このものの種々のデータは、天然物のそれと完全に一致した。

4.23 2-(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-~~tert~~-ブチルジメチルシリル- β -D-リボフラ)ニル)グリオキシル酸メチルのセミカルバジット [D-34] [D-31] (720 mg, 1.70 mmol) の酢酸エチル溶液 (220 ml) 中に、-78°C でオザンを溶液の色が青色になるまで通じた。チックスガスを過剰のオザンを除くために 10 分間通じた。この中にジメチルスルホド (3.0 ml, 2.54 g, 40.8 mmol) を加えた。-78°C で 1 時間、0°C で 1 時間、最後に室温で 1 時間攪拌した。濃縮して茶色のオイルを得た。これを 66% 含水メタノール (45 ml) に溶解した。この中にセミカルバジット塩酸塩 (900 mg, 8.10 mmol) と酢酸ナトリウム (660 mg, 8.10 mmol) を加えた。反応混合物を 20°C で 12 時間、ついで 80°C で 2 時間攪拌した。セミカルバジット塩酸塩 (600 mg, 5.40 mmol) と酢酸ナトリウム (440 mg, 5.40 mmol) を新たに加えた。60°C で 2 時間後、セミカルバジット塩酸塩 (300 mg, 2.70 mmol), 酢酸ナトリウム (220 mg, 2.70 mmol), およびメタノール (10 ml) - 水 (15 ml) を再び加えた。混合物を再び 2 時間攪拌した。濃縮してオイルを得た。これを水 (20 ml) に溶解し、クロロホルム (150 ml, 200 ml, 50 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄、ついで乾燥 (Na_2SO_4) した。濃縮してオイルを得た。TLC 分取を行ない、乙 (酢酸エチル) [D-34] (220 mg, [D-31] を基準にして 30%) をオイルとして得た。

$[\alpha]_D^{22} -1.6^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); IR 3520, 3400, 3300 (NH), 1703 ($\text{C}=\text{O}$), 1560 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$); UV λ_{max} (CH_3OH) 265 nm (ϵ 8790); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.10 (s, $\pm\text{-C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.89 (s, $\pm\text{-C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 1.26 (s, 3H, イソプロピル基の CH_3), 1.29 と 1.37 (= 29 s, 1.5H ずつ, E と (または) Z 異性体の イソプロピル基の CH_3), 3.70 (d, $J=5\text{ Hz}$, H_5a), 3.87 (s, OCH_3), 3.6-4.0 (m, H_5b), 4.05-5.20 (m, $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3$, および H_4), 5.5-6.0 (br s, NH_2), 10.21 と 11.29 (= 29 br s, 0.5H ずつ, E と (または) Z 異性体の NH)。分析値: C, 50.15; H, 7.65; N, 9.52%。 $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_3\text{Si}$ としての計算値: C, 50.10; H, 7.71; N, 9.74%。

4.24 6-(2,3- $\underline{\text{D}}$ -イソプロピルチン-5- $\underline{\text{O}}$ -~~tert~~-ブチルジメチルシリル- β - $\underline{\text{D}}$ -リボフラ)シリン)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン [$\underline{\text{D}}$ -35] セミカルバザン

$[\underline{\text{D}}$ -34] (250 mg, 0.625 mmol) と 0.1 mol dm^{-3} ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (12.5 ml, ナトリウムエトキシドとして 1.25 mmol) の混合物を 3 時間還流した。濃縮して得られたオイルを水 (20 ml) に溶解した。水層を 0.5 mol dm^{-3} 塩酸で pH 4 にした。酢酸エチル (50 ml \times 3) で抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮、 CH_2Cl_2 で TLC 分取 (5=1 エーテル-クロロホルム) を行なって $[\underline{\text{D}}$ -35] (100 mg, 40%) をオイルとして得た。 $[\alpha]_D^{25} -35.8^\circ$ (c 8.90, CHCl_3); IR 3500-3100 (NH), 1721 と 1698 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); UV λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} HCl) 262 nm (ϵ 7420), λ_{max} (CH_3OH) 264 nm (ϵ 6920), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 258 nm (ϵ 5020), 293 (3230); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.04 (s, $\pm\text{-C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.88 (s, $\pm\text{-C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 1.37 と 1.58 (s, イソプロピル基の CH_3), 3.77 (d, $J=5\text{ Hz}$, H_5'), 4.20 (m, H_4'), 4.76 (dd, $J=3, 6\text{ Hz}$, H_2'), 5.0 (m, H_1' と H_3'), 9.17 (br s, NH), 9.73 (br s, NH)。分析値: C, 51.03; H, 7.41; N, 10.45%。 $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_3\text{Si}$ としての計算値: C, 51.11; H, 7.32; N, 10.52%。

4-25 6-(β-D-リボフラノシル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-
 テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン(6-アザ⁷フョイドウリジン)[D-21]
 [D-35] (158 mg, 0.406 mmol) と 4:1 CF₃COOH-H₂O (5 ml) の混合物を
 25°C で 10 分間攪拌した。混合物を減圧濃縮して結晶性の固体を得た。
 エタノールから再結晶して [D-21] (65 mg, 63%) を無色の結晶とし
 て得た。mp 136-138°C (文献値²⁹⁾ 138-139°C); [α]_D²⁴ -23.4°
 (c 0.5, H₂O) [文献値²⁹⁾ [α]_D²⁵ -24.9° (c 0.5, H₂O)]; IR
 (KBr) 3400-3100 (NH と OH), 1720 と 1690 cm⁻¹ (C=O); UV λ_{max}
 (CH₃OH) 264 nm (ε 6740); ¹H NMR (アセトン-d₆) δ 3.0 (br s, OH),
 3.54 (dd, J=3.3, 13.8 Hz, H5'a), 3.74 (dd, J=2.7, 13.8 Hz, H5'b), 3.97
 (ddd, J=2.7, 3.3, 4.5 Hz, H4'), 4.20 (dd, J=4.5, 5.3 Hz, H2'), 4.45
 (dd, J=5.3, 5.6 Hz, H3'), 4.73 (d, J=5.6 Hz, H1'), 11.70 (br s, NH)。
 これらのスペクトルデータならぬに物理恒数は、文献に報告されて
 いるもの²⁹⁾と一致した。

4-26 2-(2,3-O-イソプロピロピリジン-5-O-~~tert~~-7"4IV
 ジメチルシリル-β-D-リボフラノシル)グリオキシル酸メチル のチ
オセミカルバジン [D-36] [D-31] (500 mg, 1.18 mmol) の酢酸エ
 チル溶液 (150 ml) 中に -78°C で オザンをふき込んだ。溶液の色が青色
 になってから、オザンのふき込みを止めた。ついでチッ素ガスを 5 分
 間ふき込んだ。この中にジメチルスルホド (2.0 ml, 1.69 g, 27.2 mmol)
 を加え、-78°C で 1 時間、0°C で 1 時間、最後に室温で 1 時間攪拌し
 た。濃縮して黄色のオイルを得た。このオイルとチオセミカルバジ
 ン (460 mg, 5.0 mmol), およびメタノールの混合物を 12 時間還流し
 た。室温まで冷却後、濃縮してオイルを得た。このオイルをクロロホル
 ムに溶解した。クロロホルム層を水 (15 ml) で洗浄した。有機層を
 濃縮してオイルを得た。これを分取 TLC (エーテル) に供し [D-36]
 (130 mg, 26%) を無色のオイルとして得た。[α]_D²¹ -0.71° (c 1.1,
 CHCl₃); IR 3520, 3380, 1731, 1715, 1580, 1465 cm⁻¹; UV λ_{max}
 (CH₃OH) 268 nm (ε 6760), 314 (5250); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.06
 (s, ±-4Hq (CH₃)₂Si), 0.87 (s, ±-4Hq (CH₃)₂Si), 1.34 と 1.52 (s, イソ⁷

ロピリテン CH₃), 3.67 (s, OCH₃), 3.77 (m, H5'), 4.2-4.8 (m, H1', H2', H3', および H4'), 6.0-6.4 (brs, NH₂), 7.12 と 9.17 (⇒ a brs, 0.5H₂O, ε と (または) 2 異性体の NH); MS m/z 447 (M⁺). 分析値: C, 48.20; H, 7.61; N, 9.40; S, 7.31%. C₁₈H₃₃O₆N₃SSi としての計算値: C, 48.30; H, 7.43; N, 9.39; S, 7.16%.

4.27 6-(2,3-O-イソプロピレン-5-O-~~α~~-ブチルジメチルシリル-β-D-リボフラニル)-3-オキソ-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン[D-37] [D-36]
 (200 mg, 0.45 mmol) と 0.1 mol dm⁻³ ナトリウムイソチオシド-エタール溶液 (10 ml, ナトリウムイソチオシドとして 1 mmol) の混合物を 3 時間還流した。反応混合物を濃縮して茶色のオイルを得た。このオイルを水 (10 ml) に溶解させた後、0.5 mol dm⁻³ 塩酸で pH 4 にした。水層を酢酸エチル (40 ml × 3) で抽出後、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮を行って茶色のオイルを得た。これを分取 TLC (1:1 エーテル-クロロホルム) に供し [D-37] (104 mg, 56%) をオイルとして得た。[α]_D²⁵ -1.4° (c 2.30, CHCl₃); IR 3500-3200 (NH), 1707 cm⁻¹ (C=O); UV λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 213 nm (ε 7420), 269 (14100), λ_{max} (CH₃OH) 213 nm (ε 3720), 272 (12100), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 226 nm (ε 16200), 258 (11500), 313 (3230); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.06 (s, ~~α~~-C(H)₉(CH₃)₂Si), 0.88 (s, ~~α~~-C(H)₉(CH₃)₂Si), 1.38 と 1.59 (s, イソプロピレン CH₃), 3.75 (d, J = 5 Hz, H5'), 4.17 (m, H4') 4.77 (dd, J = 3, 6 Hz, H3'), 5.0 (m, H1' と H2')。分析値: C, 49.30; H, 7.13; N, 10.01%。C₁₇H₂₉O₅N₃SSi としての計算値: C, 49.13; H, 7.03; N, 10.11%。

4.28 6-(β-D-リボフラニル)-3-オキソ-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン(6-プザ-2-チオソイドゥリジン)[D-38] [D-37] (100 mg, 0.247 mmol) と 4:1 CF₃COOH-H₂O (4 ml) の混合物を 25°C で 20 分間攪拌した。真空中で濃縮後、得られた粗生成物をエタールから再結晶したところ、

$[\alpha]_D^{25}$ (47mg, 70%) が無色の結晶として得られた。mp 193-195°C (文献値²⁹⁾ 197-198°C); $[\alpha]_D^{25}$ -3.5° (c 0.5, H₂O) [文献値²⁹⁾ -3.7° (c 0.5, H₂O)]; IR (KBr) 3500-3100 (NHとOH), 1702 cm⁻¹ (C=O); UV λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 215 nm (ϵ 10700), 269 (18606), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 259 nm (ϵ 13500), 313 (7580); ¹H NMR (アセトン-d₆) δ 3.06 (br s, OH), 3.57 (dd, J = 3.6, 12.7 Hz, H₅'a), 3.83 (dd, J = 2.5, 12.7 Hz, H₅'b), 4.00 (ddd, J = 2.5, 3.6, 4.2 Hz, H₄'), 4.24 (dd, J = 4.2, 5.7 Hz, H₂'), 4.48 (dd, J = 5.0, 5.7 Hz, H₃'), 4.80 (d, J = 5.0 Hz, H₁'), 11.15 (br s, NH)。これらのスペクトルデータは、文献に報告されているもの²⁹⁾と一致した。

5 文献と註

- 1) この章の内容の一部はすでに公表済みである。(a) R. Noyori, T. Sato, and Y. Hayakawa, J. Am. Chem. Soc., 100, 2561 (1978); (b) T. Sato, R. Ito, Y. Hayakawa, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1978, 1829.
- 2) W. E. Cohn, Biochim. Biophys. Acta, 32, 569 (1959); J. Biol. Chem., 235, 1488 (1960).
- 3) 総説: R. W. Chambers, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 5, 349 (1966); E. Goldwasser and R. L. Heinrickson, ibid., 399 (1966).
- 4) オキサジノマイシン(ミニマイシン)[3]はバクテリアの生成を阻害し、⁵⁾かつ転移がんに対して活性がある。⁵⁾ ショウドマイシン[5]は抗バクテリア活性と抗がん活性を示しさらに核酸合成を阻害する。⁶⁾ ピラゾマイシン[6]とピラゾマイシンB[7]はウイルスの増殖を阻害する。⁷⁾ ホルマイシン[8]は強力な抗ウイルス活性と抗がん活性を示しさらにDNA, RNA, およびタンパク質合成を抑制する。⁸⁾ ホルマイシンB[9]はイネ減収を引き起こす *X. Dryzae*^{5a)} のような植物病原性バクテリアを阻害し、さらにインフルエンザウイルスに対し抗ウイルス活性を示す。⁹⁾ C-ヌクレオシドの生物活性の詳細については、以下の総説を参照のこと:
R. J. Suhadolnik, "Nucleoside Antibiotics", Wiley-Interscience, New York, 1970, Chapters 9--10; P. Roy-Burman, "Analogues of Nucleic Acid Components", Springer-Verlag, New York, 1970; S. Nakamura and H. Kondo, Heterocycles, 8, 583 (1977).
- 5) (a) S. Aizawa, T. Hidaka, N. Otake, H. Yonehara, K. Isono, N. Igarashi, and S. Suzuki, Agr. Biol. Chem., 29, 375 (1965); (b) G. Koyama and H. Umezawa, J. Antibiotics, 18, 175 (1965); (c) T. Haneishi, T. Okazaki, T. Hata, C. Tamura, M. Nomura, A. Naito,

- I. Seki, and M. Arai, ibid., 24, 797 (1971); (d) Y. Kusakabe, J. Nagatsu, M. Shibuya, O. Kawaguchi, C. Hirose, and S. Shirato, ibid., 25, 44 (1972).
- (6) (a) S. Matsuura, O. Shiratori, and K. Katagiri, J. Antibiotics, 17A, 234 (1964); (b) H. Nishimura, M. Mayano, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka, and Y. Tanaka, ibid., 17A, 148 (1964).
- (7) (a) K. Gerzon, D. C. Delong, and J. C. Cline, Pure Appl. Chem., 28, 489 (1971); (b) F. Streightoff, J. A. Nelson, J. C. Cline, K. Gerzon, R. H. Williams, and D. C. Delong, 9th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, D.C., 1969, American Chemical Society, Washington, D.C., Abstr. No. 18; (c) G. E. Gutowski, M. O. Chaney, N. D. Jones, R. L. Hamill, F. A. Davis, and R. D. Miller, Biochem. Biophys. Res. Commun., 51, 312 (1973).
- (8) M. Hori, E. Ito, T. Takida, G. Koyama, T. Takeuchi, and H. Umezawa, J. Antibiotics, 17A, 96 (1964); M. Ishizuka, T. Sawa, S. Hori, H. Takayama, T. Takeuchi, and H. Umezawa, ibid., 21A, 1 (1968); H. Umezawa, T. Sawa, Y. Fukugawa, G. Koyama, M. Murase, M. Hamada, and T. Takeuchi, ibid., 18A, 178 (1965); R. H. Williams, K. Gerzon, M. Hoehen, and D. C. Delong, 158th Meeting of the American Chemical Society, New York, N.Y., 1969, American Chemical Society, Washington D.C., Abstract Micr. 38.
- (9) T. Kunimoto, T. Wakashiro, I. Okamura, T. Asajima, and M. Hori, J. Antibiotics, 21A, 468 (1968); T. Takeuchi, J. Iwanaga, T. Aoyagi, M. Murase, T. Sawa, and H. Umezawa, ibid., 20A, 297 (1967).
- (10) 総説: L. Goodman, In "Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry", P. O. P. Tso, Ed., Academic Press, New York, 1974, Vol. 1, p 93; G. D. Daves, Jr and C. C. Cheng, Prog. Med. Chem., 13, 303 (1976); S. Hanessian and A. G. Pernet, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 33, 111 (1976); S. D. Gero, J. Cleophax, D. Mercier, and A. Olesker,

- In "Synthetic Methods for Carbohydrates", H. S. El Khadem Ed., American Chemical Society, Washington, D.C., 1976, p 64; Y. Mizuno, O. Mitsunobu, and T. Hata, "Synthesis of Nucleosides and Nucleotides", Maruzene, Tokyo, 1977, pp 16--32; T. Sato and R. Noyori, Kagaku (Chemistry), 33, 74 (1978); K. Galankiewicz, Khim. Geterotsikl. Soedin., 1978, 723; S. R. James, J. Carbohydr. Nucl. Nucl., 6, 417 (1979); H. Ogura and H. Takahashi, J. Synth. Org. Chem. Jpn., 38, 756 (1980); T. Sato and R. Noyori, ibid., 38, 862 (1980); T. Sato and R. Noyori, ibid., 38, 947 (1980); M. Ohno, In "anticancer Agents Based on Natural Product Models", J. M. Cassady and J. D. Douros, Ed., Academic Press, New York, 1980, pp 73--84.
- (11) ビラジマイシン B [7]^(7c) と インドクロム B III [11]⁽¹²⁾ が 例外として知られてゐるものである。
- (12) H.-J. Knackmuss and J. Briaire, Justus Liebigs Ann. Chem., 736, 68 (1970); H.-J. Knackmuss, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 12, 139 (1973).
- (13) 総説: R. Noyori, Acc. Chem. Res., 12, 61 (1979); R. Noyori, Ann. N. Y. Acad. Sci., 295, 225 (1977); R. Noyori and Y. Hayakawa, Org. React., 印刷中。
- (14) H. Takaya, S. Makino, Y. Hayakawa, and R. Noyori, J. Am. Chem. Soc., 100, 1765 (1978).
- (15) T. Sato and R. Noyori, Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 2745 (1978).
- (16) K. B. Sharpless and K. Akashi, J. Am. Chem. Soc., 98, 1986 (1976)
 つぎも参照: V. VanRheenen, R. C. Kelley, and D. Y. Cha, Tetrahedr Lett., 1976, 1973; V. VanRheenen, D. Y. Cha, and W. M. Hartley, Org. Synth., 58, 43 (1978).
- (17) ビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オン系の立体選択的反応についてつぎの文献を参照: A. H. Beckett, N. J. Harper, A. D. J. Balon, and

- T. H. E. Watts, Tetrahedron, 6, 319 (1959); Y. Hayakawa and R. Noyori, Bull Chem Soc. Jpn., 47, 2617 (1974); G. Büchi, H. Fliri, and R. Shapiro, J. Org. Chem., 42, 2192 (1977); Y. Hayakawa, Y. Baba, S. Makino, and R. Noyori, J. Am. Chem. Soc., 100, 1986 (1978).
- (18) M. Karplus, J. Chem. Phys., 30, 11 (1959).
- (19) Y. Kishi, M. Aratani, H. Tanino, T. Fukuyama, T. Goto, S. Inoue, S. Sugiura, and H. Kakoi, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1972, 64; Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanini, S. Sugiura, and H. Kakoi, J. Am. Chem. Soc., 94, 9217 (1972).
- (20) 変換はつぎに示す既知反応に従って行なう。a: (1) アセトニド化,²¹⁾ (2) エトキシカルボニルメチレントリフェニルホルムスホランとの Wittig 反応,²²⁾ (3) 水酸化ナトリウムを用いる加水分解,²³⁾ (4) ラクトン化。²³⁾
- (21) N. A. Hughes and P. R. H. Speakman, Carbohydr. Res., 1, 171 (1965).
- (22) H. Ohrui, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, and S. K. Byram, J. Am. Chem. Soc., 97, 4602 (1975).
- (23) (a) W. J. Gensler, S. Chan, and D. B. Ball, J. Am. Chem. Soc., 97, 436 (1975); (b) W. J. Gensler, S. Chan, and D. B. Ball, J. Org. Chem., 46, 3407 (1981).
- (24) H. Bredrreck, G. Simchen, S. Rebsdatt, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann, and P. Grieshaber, Chem. Ber., 101, 41 (1968).
- (25) H. Ohrui and S. Emoto, J. Org. Chem., 42, 1951 (1977).

ラクトン[15]を用いる α -ヌクレオシド合成の可能性は以上に提案された。^{23a)} しかしこの化合物の直接のホルミル化はまことにおぼろしく、筆者は、ホルミル化された化合物(またはその誘導体)

を満足、収率が得ることはできなかった。C₁ユニットの導入は、立体化学的制御が欠けてゐるにもかかわらず、ラクトン [15] でではなくエステル [18] で行われた。²⁷⁾

- (27) 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).
- (28) A. M. Michelson and W. E. Cohn, Biochem., 1, 490 (1962).
- (29) M. Bobek, J. Farkas, and F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun., 34, 1690 (1969); Tetrahedron Lett., 1968, 1543.
- (30) J. H. Burchenal, K. Ciovacco, K. Kalahar, T. O'Toole, R. Kiefner, M. D. Dowling, C. K. Chu, K. A. Watanabe, I. Wempen, and J. J. Fox, Cancer Res., 36, 1520 (1976).
- (31) ショワードマイミンの合成例: (a) G. Trummlitz and J. G. Moffatt, J. Org. Chem., 38, 1841 (1973); (b) L. Kalvoda, J. Farkas, and F. Sorm, Tetrahedron Lett., 1970, 2297; (c) L. Kalvoda, J. Carbohydr. Nucl. Nucl., 3, 47 (1976); (d) T. Inoue and I. Kuwajima, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1980, 251; (e) A. P. Kozikowski and A. Ames, J. Am. Chem. Soc., 103, 3923 (1981); (f) Y. Ito, T. Shibata, M. Arita, H. Sawai, and M. Ohno, ibid., 103, 6739 (1981); (g) G. Just, T. J. Liak, M.-L. Lim, P. Poyvin, and Y. S. Tsantrizos, Can. J. Chem., 58, 2024 (1980).
- (32) J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Gancher, and M. Berger, Tetrahedron Lett., 1966, 4273.
- (33) S. Trippett and D. M. Walker, J. Chem. Soc., 1959, 3874.
- (34) 他の尺立体異性体では、カルボリニン⁷定数がほぼ0Hzであると思われる: Y. Hayakawa, Y. Baba, S. Makino, and R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 100, 1786 (1978).
- (35) エリトロ / トロの論理的な命名については以下の文献を参照: R. Noyori, I. Nishida, and J. Sakata, J. Am. Chem. Soc., 103, 2106 (1981).

- (36) H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, and H. D. Olmstead, J. Am. Chem. Soc., 95, 3310 (1973); R. A. Auerbach, D. S. Crumrine, D. L. Ellison, and H. O. House, Org. Synth., 54, 49 (1974).
- (37) E. J. Corey and A. Venkateswarlu, J. Am. Chem. Soc., 94, 6190 (1972).
- (38) J. L. Imbach, Ann. N. Y. Acad. Sci., 255, 177 (1975).
- (39) : 9 C-ヌクレオシドはフソイドウリジン[1]からの変換でのみ合成されていた。²⁹⁾
- (40) G. Just and S. Kim, Can. J. Chem., 55, 427 (1977).
- (41) 環化は文献40の方法に従って行なった。
- (42) T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Chem. Lett., 1978, 1297; Tetrahedron Lett., 1978, 4403.
- (43) T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1979, 2897; Heterocycles, 14, 761 (1980); T. Sato and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 21, 2535 (1980).
- (44) T. Sato, H. Kobayashi, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 21, 1971 (1980); Heterocycles, 15, 321 (1980).
- (45) T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Chem. Lett., 1980, 679.
- (46) T. Sato and R. Noyori, Heterocycles, 13, 141 (1979).
- (47) T. Sato, K. Marunouchi, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1979, 3669.
- (48) Diels-Alder 付加体もまた 2'-デオキシヨウドマイシン⁴⁹⁾ や ヒスホモピラゾマイシン誘導体⁵⁰⁾ のような人工 C-ヌクレオシド合成に利用されている。Diels-Alder 反応にフランのかわりにニクロロンタジエンを用いると、炭素環誘導体が得られる。⁵¹⁾ さらにフランとヘキサクロニクロロンとの環化付加で得られる 2,3,4,4'-テトラクロロ-8-オキサニクロロ [3.2.1] オクタ-2,6-ジエンを用いて 1,2,4-トリアザール木 C-ヌクレオシドが合成された。²³⁾
- (49) G. Just and M.-I. Lim, Can. J. Chem., 55, 2993 (1977).

- (50) G. Just, M. Ramjeesingh, and T. J. Liak, Can. J. Chem., 54, 2940 (1976). つぎのも参照: G. Just and M. Ramjeesingh, Tetrahedron Lett., 1975, 985.
- (51) G. Just and B. Chalard-Faure, Can. J. Chem., 54, 861 (1976); G. Just and R. Ouellet, ibid., 54, 2925 (1976); G. Just and S. Kim, ibid., 54, 2935 (1976); 55, 427 (1977).
- (52) N. N. Schwartz and J. H. Blumbergs, J. Org. Chem., 29, 1976 (1964).
- (53) S. C. Watson and J. F. Eastham, J. Organomet. Chem., 9, 165 (1967).
- (54) このラクトンの 60 MHz $^1\text{H NMR}$ スペクトル (ベンゼン- d_6) を Gensler ら^{23b)} は独自に議論している。彼らは、筆者らが以上に報告した結果¹⁾のうち、ラクトンカルボニルのニッパ水素間のジエミナルスピンスピコン結合が観測されていると主張している。しかし実際に 100 MHz スペクトルを測定すると、ジエミナル H_{5a} と H_{6b} 水素が AB 型で $J = 14 \text{ Hz}$ で明確に観測されている。さらにリボース $\text{H}_{5'a}$ と $\text{H}_{5'b}$ 水素もジエミナル結合, $J = 14 \text{ Hz}$, で観測されている。
- (55) 旋光度と UV スペクトルの分子吸光係数は、この化合物が非常に吸湿性であったので得られなかった。
- (56) Y. Nakagawa, H. Kano, Y. Tsukuda, and H. Koyama, Tetrahedron Lett., 1967, 4105.

第 二 章

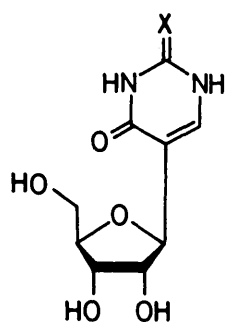
分枝糖を有するポリミジン C-ヌクレオシドの合成

分枝糖を有する種々のポリミジン C-ヌクレオシドは、適当な置換基をもった (1R*, 6S*, 7S*, 8R*)-7,8-イソプロピルジオリジンジオキシ-3,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]^{1b}ノナン-4-オンから合成できる。この一般的手法は、α-ブトキシビス(ジメチルアミ)メタンとγ縮合によって相当するα-ジメチルアミメチレンラク톤を生成する反応、塩基存在下での尿素、チオ尿素およびグアニジンとのヘテロ環形成反応、酸性条件下でのイソプロピル基の脱保護から成り立っている。すべての変換は、立体化学の保持を保って進行し、C-β-グリコシルヌクレオシド構造をもつものが得られる。

1. 緒 言

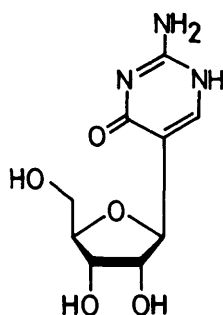
筆者は¹⁾最近共通の中間体-(1R, 6S, 7S, 8R)-7,8-イソプロピルジオリジンジオキシ-3,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]^{1b}ノナン-4-オン[4]-を経るアソイドウリジン[1]-はRNAの一つの構成成分である2-チオアソイドウリジン[2]およびアソイドイリシジン[3]²⁾のまったく新しい合成法を開拓した。[4]は強固なC-β-グリコシル構造をもっている。この方法の実現には、効果的なポリプロモトンとフラン類との遷移金属を用いる[3+4]環化反応³⁾とむきつづいて行なう酸化の変換の立体制御が必要であった。この新しい手法は、非常に大きな自由度をもっているので、筆者は種々の合成類縁体の合成を思い立った。C-ヌクレオシド類縁体合成のこれまで興味を中心は、アラビノシルまたはデオキシリボース残基をもつたものに集中していた。⁴⁾抗生物質であるアングストマイシンA

と C⁵⁾ そしてヌクレオシジン⁶⁾ (これらは細胞破壊活性や抗ウイルス活性を示す) の発見により筆者は分枝リボフラノシロ部分をもつ C-ヌクレオシドの合成に特に興味をもつた。分枝糖合成のルートは、ここ数年の間に多く開発されたが⁷⁾ それらの糖誘導体を直接的かつ立体特異的に合成する効果的な方法はまだ報告されていない。この章では、分枝糖を有するポリミジン C-ヌクレオシドの完全に立体化学を制御した合成法につき記述する。

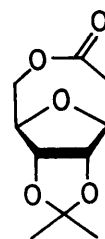


[1], X = O

[2], X = S



[3]



[4]

2 結果と考察

2.1 5'位が修飾されたポリミジン C-ヌクレオシドの合成⁸⁾

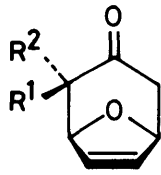
鉄カルボニルまたは Zn/Ag 合金存在下にポリプロモケトンとフランを反応させるとタイプ [5] のような付加体を得られる。³⁾ このようにして得られた双環性ケトン [5a] は完全な立体および位置選択を供ない [6a] に酸化的に変換することはできる。⁹⁾ ラフトン [6a] と Bredereck 試薬一基 $(\text{C}_4\text{H}_9\text{OCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2])_2$ ¹⁰⁾ (過剰) を DMF 中 50°C で加熱するとジメチルアミルメチレンラフトン [7a] ($Z:E = 70:30$) が好収率で得られた。[7a] と尿素をエタノール性トリウムエトキシド存在下縮合させるとウラシル誘導体 [8a] が 48% の収率で得られた。アリメリックな 1' 位での β 立体配置は、ポリミジン-d₅ 中での ¹H NMR 分析に

より確定した。イリプロポリテンメチル基のシグナルは $\delta 1.41$ と 1.67 ($\Delta\delta = 0.26$ ppm) であり、これは Imbach の規則¹¹⁾によく一致している。またスピン-スピン結合定数が $J_{4,5} = 3.7$ Hz であることもこのことを支持している。¹²⁾ したがって [8a] をメタノール中の 10% HCl で処理したところ (±)-5',5'-ジメチルプロソイドウリジン [9a] が得られた。ヒラノ-ス誘導体は、この脱保護の条件下ではまったく生成しなかった。

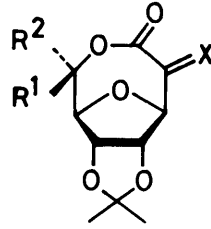
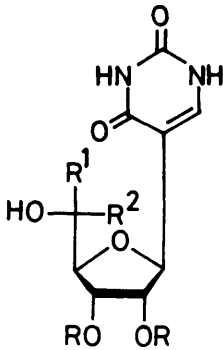
[7a] をエタノール性ナトリウムエトキシド存在下、チオ尿素と反応させるとチオウラシル誘導体 [10a] が得られた。グリコールの保護基をメタノール中の 10% HCl を用いて除くと (±)-5',5'-ジメチル-2-チオプロソイドウリジン [11a] が得られた。

塩基を用いて [7a] と グアニジン を縮合させるとプロソイドイリシチジン誘導体 [12a] が得られ、ついでこれをメタノール中の 10% HCl で処理したところ、(±)-5',5'-ジメチルプロソイドイリシチジン [13a] が定量的に得られた。

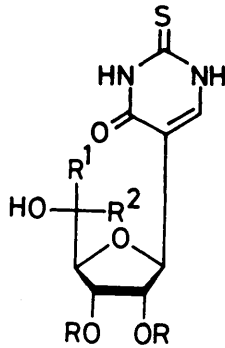
同様の方法で、5'-モノアルキルあるいはニルプロソイドウリジン [9b] - [9d]、5'-モノ置換 2-チオプロソイドウリジン [11b] - [11d]、および 5'-モノ置換プロソイドイリシチジン [13b] - [13d] を相当するケトン [5b] - [5d] から合成した。この合成方法では完全な立体化学の制御と同様に、[5] のカルボニル基の α 位と生成したヌクレオシド [9]、[11]、[13] の 5' 炭素間の立体配置の関係も注目に値する。すなわちキラルな中心は、最初のホリプロモケトンとフランとの還元的 [3+4] 付加反応で形成され、それはうまく行って行った変換中でも不変である。したがって例えば [5b] から 6'-デオキシアロフラニル骨格をもった [9b]、[11b]、および [13b] が得られるわけである。ここで示した手法は、したがって 5' 位に種々の炭素置換基が結合しているポリミン C-ヌクレオシドのまったく一般的な方法を提供する。¹³⁾



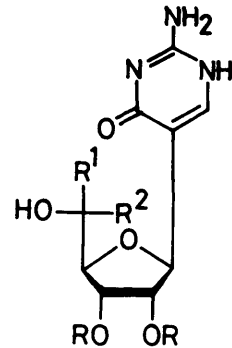
[5]

[6], X = H₂[7], X = CHN(CH₃)₂[8], R--R = C(CH₃)₂

[9], R = H

[10], R--R = C(CH₃)₂

[11], R = H

[12], R--R = C(CH₃)₂

[13], R = H (HCl salt)

a, R¹ = R² = CH₃ b, R¹ = CH₃; R² = H c, R¹ = (CH₂)₄CH₃; R² = H d, R¹ = C₆H₅; R² =

2.2 1'位と4'位を修飾したポリミジンC-ヌクレオシドの合成

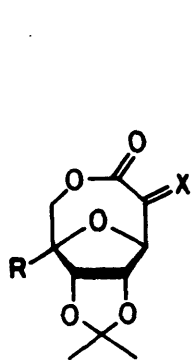
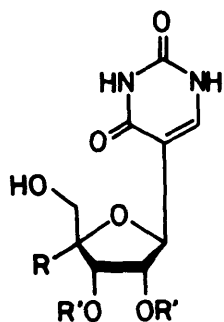
2.2.1 4'位アルキル置換ポリミジンC-ヌクレオシド^(14,15)

容易に得られるラクトン[14a]⁹⁾をε-C₄H₉OCH[N(CH₃)₂]₂と縮合するとジメチルアミノメチレン誘導体[15a]が70%の収率で得られた。[15a]のウラシル誘導体[16a]への変換は、[15a]と尿素(10当量)をエタノール性ナトリウムエトキシド存在下に反応させて、好収率で行った。

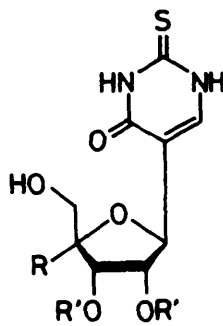
ウラシル塩基のβ配置の決定は、イソプロピリデンメチル基の¹H化学シフトの差(δ1.40と1.66, Δδ=0.26 ppm)¹¹⁾により行なった。[16a]をメタノール中10%塩化水素と反応させると、(±)-4'-メチルアソイドゥリジン[17a]が定量的に得られた。(±)-4'-メチル-2-チオアソイドゥリジン[19a]の合成は、[15a]とチオ尿素をエタノール性ナトリウムエトキシドと反応させた後、酸性条件下でイソプロピリデン基を除くことにより行なった。[15a]とグアニジン縮合させた後、イソプロピリデン基を除くと、(±)-4'-メチルアソイドイリジン[21a]が64%の収率で得られた。

出発物質としてアルキル化されたラクトン[14b]⁹⁾を用いた時には、同様の合成手法を用いることにより4'-ペンチルピリミジンC-ヌクレオシド-[17b], [19b]および[21b]-が得られた。

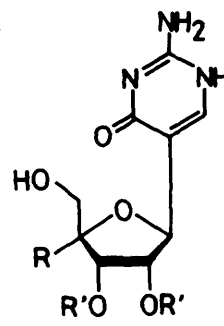
他の方法では合成困難な4'-アリールピリミジンC-ヌクレオシド誘導体-[17c], [19c]および[21c]¹⁸⁾-は、2-フェニルフランとα,α,α',α'-テトラブromoアセトンから導かれるフェニル化されたラクトン[14c]を出発物質に用いて、この完全に立体化学を制御した方法により合成された。

[14], X = H₂[15], X = CHN(CH₃)₂[16], R'--R' = C(CH₃)₂

[17], R' = H

[18], R'--R' = C(CH₃)₂

[19], R' = H

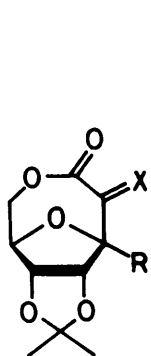
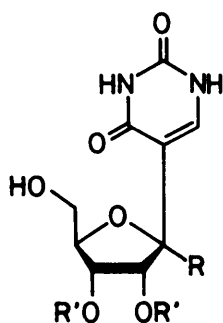
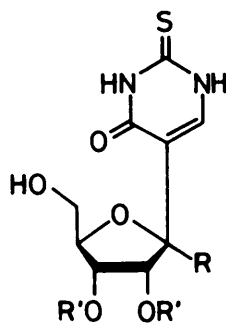
[20], R'--R' = C(CH₃)₂

[21], R' = H (HCl salt)

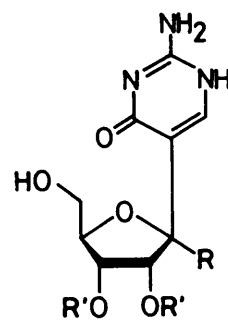
a, R = CH₃ b, R = (CH₂)₄CH₃ c, R = C₆H₅

2.2.2 1'アルキル置換ポリミジンC-ヌクレオシド¹⁴⁾

メチル化されたラクトン[22a]⁹⁾を ϵ -C₄H₉OCH[N(CH₃)₂]₂ (=ト, 90°C)で処理すると、ジメチルアミノメチレンラクトン[23a]が得られた。このものはIR吸収を1670 (C=O)と1590 cm⁻¹ (C=C)に示した。これをひまつぶいてエタノール性ナトリウムエトキシドの存在下尿素と縮合させ、[24a]を得た。反応は非常に進行しにくく、収率は、[22a]を基準にして7%でしかなかった。[24a]の¹H NMRスペクトルは、生成物がC-1'位でβ配置を有していることを示した。すなわち、イソプロピリデンメチル基の重線がδ1.39と1.65 (Δδ = 0.26 ppm)¹¹⁾にあらわれた。イソプロピリデン保護基をメタノール中で10%塩化水素を用いて除くと、(±)-1'-メチルアミノイドゥリジン[25a]が得られた。ラクトン[23a]は、ナトリウムエトキシド存在下、エタノール中でチオ尿素と反応させると、アセトイド[26a]を生成した。ひまつぶいてメタノール中で10%塩化水素を用いて脱保護を行なうと(±)-1'-メチル-2-チオアミノイドゥリジン[27a]が得られた。グアニジンを用いてヘテロ環形成を行なうと3[28a]が得られた。これをHClを触媒として加水分解を行なうと[29a]が塩酸塩として得られた。同様な方法で、1'-ペンチルポリミジンC-ヌクレオシド[25b], [27b]および[29b]がラクトン[22b]⁹⁾から得られた。[22]へのヘテロ環形成反応は、非常に困難であった。

[22], X = H₂[24], R'--R' = C(CH₃)₂[23], X = CHN(CH₃)₂ [25], R' = H[26], R'--R' = C(CH₃)₂

[27], R' = H

[28], R'--R' = C(CH₃)₂

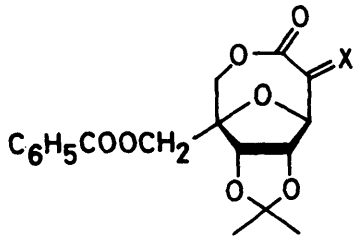
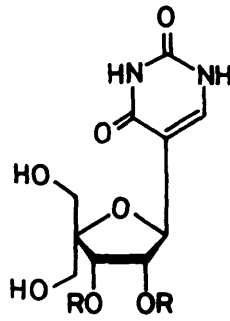
[29], R' = H (HCl salt)

a, R = CH₃ b, R = (CH₂)₄CH₃

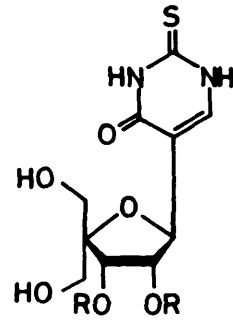
これは、C-1' アルキル置換基の立体障害のためである。しかしながらニニに示した方法は、1'-アルキル置換C-ヌクレオシドの最初の合成例である。²²⁾

2-2-3 1' と 4'-ヒドロキシメチルピリミジンC-ヌクレオシド²³⁾ . ラクトン[30]⁹⁾ と $\pm\text{-C}_4\text{H}_9\text{OCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_2$ を DMF 中 90°C で縮合させたところ、ジメチルアミノメチレン化合物[31]が 91% の収率で得られた。ナトリウムエトキシドの存在下、[31]と尿素を反応させウラシル骨格の形成とベンゾイル部分の除去を同時に行なったところ、[32]が中程度の収率で得られた。メタノール中で、10% 塩酸を用いてイソプロピルデン基を脱保護したところ、(±)-4'-ヒドロキシメチルアソイドウリジン[33]が 89% の収率で得られた。同様に、塩基性条件下、[31]をチオ尿素と処理して[34]を合成した後脱保護を行なうと(±)-4'-ヒドロキシメチル-2-チオアソイドウリジン[35]が得られた。[31]のグアニジンとの塩基触媒による環化反応を行なったところ[36]が得られた。ひきつづいてイソプロピルデン基を除いたところ(±)-4'-ヒドロキシメチルアソイドイソミチジン[37]が塩酸塩として得られた。

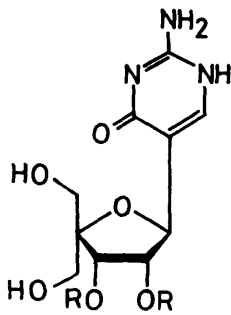
同じような方法で、[38]と $\pm\text{-C}_4\text{H}_9\text{OCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_2$ から誘導されるラクトン[39]は、(±)-1'-ヒドロキシメチル-2-チオアソイドウリジン[41]のような1'-ヒドロキシメチルピリミジンC-ヌクレオシドに変換された。すなわち、[39]とチオ尿素を塩基を用いて反応させるとアセトニド[40]が生成し、ひきつづいて保護基の除去を行なったところC-ヌクレオシド[41]が得られた。この化合物は、アミノースとピリミジン塩基から成り立っている。²²⁾

[30], X = H₂[31], X = CHN(CH₃)₂[32], R--R = C(CH₃)₂

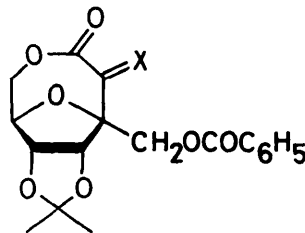
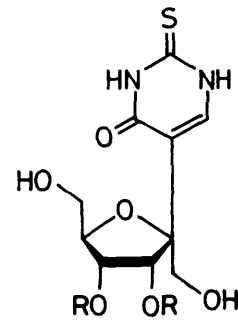
[33], R = H

[34], R--R = C(CH₃)₂

[35], R = H

[36], R--R = C(CH₃)₂

[37], R = H (HCl salt)

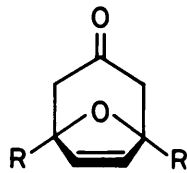
[38], X = H₂[39], X = CHN(CH₃)₂[40], R--R = C(CH₃)₂

[41], R = H

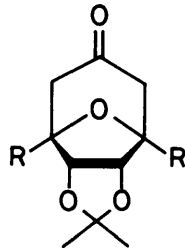
2.2.4 1',4'-ジアルキルヒオリミジンC-ヌクレオシド²⁴⁾

アセトン、*tert*-ブチルアルコール、およびエーテルの10:1:1混合溶媒中、触媒量の四酸化オスミウムと過酸化水素(3当量)を用いる [42a]² のビスヒドロキシル化の後、アセトン中で CuSO₄ とポトルエンスルホン酸を用いてアセトニド化を行なうと [43a] が得られた。立体化学は、¹H NMR スペクトルで H₆ と H₇ に由来するシグナルが δ 4.30 に一重線として現われることに基がって決定した。[43a] をトリフルオロ過酢酸と反応させたところラクトン [44a] が 77% の収率

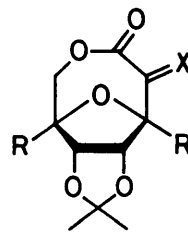
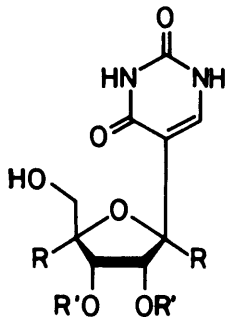
で得られた。つづいて 90°C (ジトリス(ジメチルアミン)メタン (=ト)²⁷⁾ と反応させ、(±)-ジメチルアミンメチレンラクトン [45a] を 38% (消費した [44a] 基準では 88%) の収率で得た。[45a] と尿素をエタノール性トリウムエトキシド存在下縮合させると [46a] が 28% の収率で生成した。[46a] をついで 10% メタノール性 HCl で処理したとこ (±)-1',4'-ジメチルプロソイドウリジン [47a] が得られた。[46a] のハテロ環のβ立体配置は、¹H NMR スペクトルにおいてイリプロポリテンメチル基のシグナルが δ 1.28 と 1.50 ($\Delta\delta = 0.22$ ppm) に現われることより決定した。^{11, 28)} 4オウラ素を環化に用いると、2-4オウラミン誘導体 [48a] が 60% の収率で生成した。



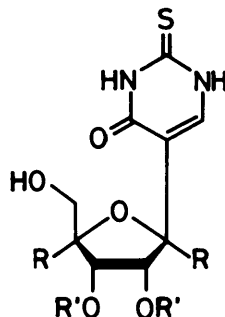
[42]



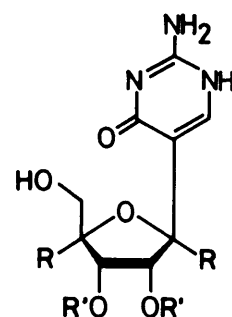
[43]

[44], X = H₂[45], X = CHN(CH₃)₂[46], R'---R' = C(CH₃)₂

[47], R' = H

[48], R'---R' = C(CH₃)₂

[49], R' = H

[50], R'---R' = C(CH₃)₂

[51], R' = H (HCl salt)

a, R = CH₃ b, R = (CH₂)₄CH₃

脱保護して [49a] に導いた。尿素の代わりにグアニジンを用いたと
 ころ [50a] を経て [51a] が HCl 塩として 75% の収率で得られた。
 同様の方法で、1',4'-ジイソチアゾール誘導体 - [47b], [49b] および [51b]
 - が [42b] からまた合成された。

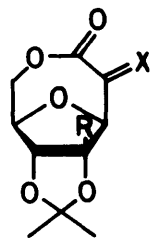
したがって上述した手法は、これまでに報告されたいずれの方法
 をもつてしても合成することは出来ぬ 1',4'-ジ置換ピリミジン ϵ -
 ヌクレオシドの非常に簡単でかつ一般的手段を提供するものがある。

2.3 2'-アルキルピリミジン ϵ -ヌクレオシドの合成²⁹⁾

[52a] を過剰の \pm -C₄H₉OCH[N(CH₃)₂]₂ と 70°C で反応させると相当する
 縮合生成物 [53a] が 52% の収率で得られた。塩基性条件下過剰
 の尿素と反応させると \pm ウラシル誘導体 [54a] が 20% の収率で得
 られた。メタール性 HCl を用いて脱保護を行なったと \pm (±)-2'-
 ヒドロキシメチルアゾウリジン [55a] が 95% の収率で生成し
 た。アノメリック位での β 立体化学は アセトニド [54a] をマイクロ
 ϵ -ヌクレオシド [57a] に変換することにより化学的に証明した。
 [54a] をピリジン中でメタンスルホニルクロリドと反応させ、ついで
 アセトニトリル中で 1,5-ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデセ-5-エン
 (DBU) で処理したと \pm [57a] が約 60% の収率で得られた。³⁰⁾
 [57a] の生成は、メタール中で λ V スペクトル (λ_{max} 295
 nm, ϵ 3720) が、出発物質 [54a] (λ_{max} 266 nm, ϵ 7150) の
 それよりもよく知られているように特徴的な深色移動をしてい
 ることより確認した。²¹⁾

ラクトン [53a] を 4 酸素尿素を用いて環化したと \pm 、保護され
 たヌクレオシド [58a] が高収率で得られた。[58a] をメタール性 HCl
 と短時間処理したと \pm (±)-2'-ヒドロキシメチル-2-チオアゾウ
 リジン [59a] が得られた。同様に [53a] をグアニジンと処理
 して [60a] とした後、酸を用いる通常の方法により脱保護を行な
 して (±)-2'-ヒドロキシメチルアゾウリジン [61a] が HCl
 塩として得られた。

同じような手法を用いて、2'-メチルピリミジン ϵ -ヌクレオシ



[52a], R = CH₂OTBDMS;

X = H₂

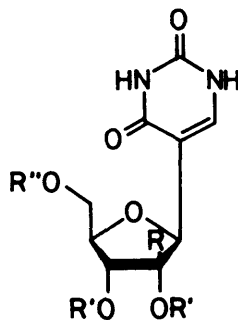
[52b], R = CH₃; X = H₂

[53a], R = CH₂OTBDMS;

X = CHN(CH₃)₂

[53b], R = CH₃;

X = CHN(CH₃)₂



[54a], R = CH₂OTBDMS;

R'--R' = C(CH₃)₂; R'' = H

[54b], R = CH₃; R'--R' = C(CH₃)₂;

R'' = H

[55a], R = CH₂OH; R' = R'' = H

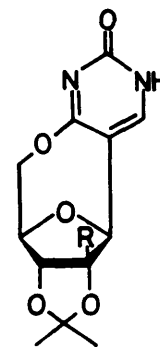
[55b], R = CH₃; R' = R'' = H

[56a], R = CH₂OTBDMS;

R'--R' = C(CH₃)₂; R'' = SO₂CH₃

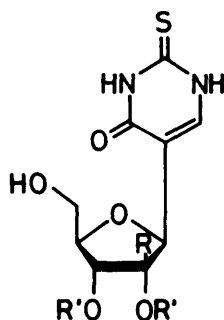
[56b], R = CH₃; R'--R' = C(CH₃)₂;

R'' = SO₂CH₃



[57a], R = CH₂OTBDMS

[57b], R = CH₃

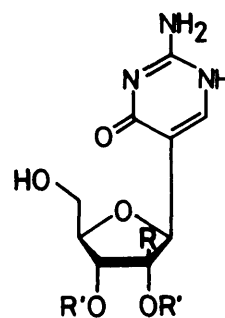


[58a], R = CH₂OTBDMS; R'--R' = C(CH₃)₂

[58b], R = CH₃; R'--R' = C(CH₃)₂

[59a], R = CH₂OH; R' = H

[59b], R = CH₃; R' = H



[60a], R = CH₂OTBDMS; R'--R' = C(CH₃)₂

[60b], R = CH₃; R'--R' = C(CH₃)₂

[61a], R = CH₂OH; R' = H (HCl salt)

[61b], R = CH₃; R' = H (HCl salt)

TBDMS = Si(CH₃)₂-t-C₄H₉

ド- [55b], [59b] および [61b] - が [52b]⁹⁾ を用いて合成された。

ここに示した方法は合成が困難な ハマメロースと 2'-メチルリボフラノースの簡単な合成手段およびこれらの 1' 位にポリミジン環を導入する手段を提供するものである。³⁾

3 結 論

上述したように、この方法は合成的に非常に自由度をもっている。そして種々の C-ヌクレオシド類縁体を同じような方法で作ることができ、合成にはアキラルまたはラセミの前駆体のみを用いたが、「天然の」立体配置をもつ中間体の光学分割は、[4] のようなタイプのアクトンの段階で容易に行なうことができる。¹⁾

4 実 験

4.1 機器および実験操作

融点および沸点は未補正值である。IR スペクトルは JASCO IRA-1 型装置を用い、とくに記述しない限りクロロホルム溶液中で測定した。¹H NMR スペクトルは Varian NV-21 型あるいは HA-100 型装置を用い、¹³C NMR スペクトルは Varian CFT-20 型 (20 MHz) または JEOL FX-100 型装置を用いて測定した。化学シフトはテトラメチルシランを内部基準に用い ppm 単位で表わした。カップリング様式については一重線、二重線、三重線、四重線、および多重線をそれぞれ s, d, t, q, m と略記した。高分解能マススペクトルは、小野薬品工業株式会社中央研究所に依頼した。元素分析は藤沢薬品工業株式会社中央研究所と名古屋大学工学部に依頼した。抽出溶媒の乾燥には無水 Na₂SO₄ を用いた。溶媒の濃縮にはロータリーエバポレーター (50-100 mm Hg) を用いた。

4.2 フロマトグラフィー 分析用薄層フロマトグラフィー

(TLC) には E. Merck 社製シリカゲル 60 PF₂₅₄ (0.25 mm) を用い、分析用 TLC には E. Merck シリカゲル 60 PF₂₅₄ (1.0 mm) を用いた。分析用 TLC の検出には 2% Ce(SO₄)₂ の 5% H₂SO₄ 溶液または 2% p-アニスアルデヒドの 5% エタノール性硫酸溶液を噴霧した後ホットプレート上で加熱した。スポットの位置は R_f 値で示した。カラムフロマトグラフィーには E. Merck 社製 Kieselgel 60 (70-230 μ m) を用いた。ジメチルアミノメチレンラクトンの分離には、シリカゲルを前もって希アンモニア水で処理したものを使用した。³³⁾

4.3 溶媒と使用した物質 DMF, アセトニトリル, t-4Hq

OH, および 1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-5-エン(DBU) は CaH₂ から蒸留して使用した。アセトンと CH₂Cl₂ は P₂O₅ から蒸留した。エタノールはマグネシウムから蒸留した。THF とエーテルはナトリウムベンゾフェノンケトルから蒸留した。Zn/Ag 合金,³⁴⁾ Zn/Cu 合金,³⁵⁾ 2-ペンチルアミン,⁹⁾ $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -テトラプロモアセトン,³⁶⁾ t-ブトキシヒス(ジメチルアミノ)メタン,¹⁰⁾ およびトリス(ジメチルアミノ)メタン²⁷⁾ は文献記載の方法に従って合成した。他の物質や溶媒は市販のものをそのまま使用した。

4.4 2-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-3,4-イリプロロリジンジオキシ-5-フェニルテトラヒドロフラン-2-イル]

酢酸メチルの合成 [14c] (111 mg, 0.383 mmol)⁹⁾, ナトリウムメトキシド (31.0 mg, 0.574 mmol), および CH₃OH (3 ml) の混合物をアルゴン下 0°C で 1 時間攪拌した後、その中にシュウ酸 (100 mg) を加えた。濃縮後クロホルムで抽出して標題の化合物を白色の固体として得た (115 mg, 91%)。R_f = 0.28 (1:1 n-ヘキサン-酢酸エチル); IR 3580 (OH), 1732 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 と 1.28 (s, イリプロロリジン CH₃), 2.74 (dd, J = 6.0, 14.5 Hz, HaHb(C=O)), 2.96 (dd, J = 4.8, 14.5 Hz, HaHb(C=O)), 3.62 (d, J = 12.5 Hz, HaHb(OH)), 3.77 (s, OCH₃), 3.86 (dd, J = 12.5 Hz, HaHb(OH)), 4.40 (m, H₂), 4.56

(t-様, $J = 6.0 \text{ Hz}$, H_3), 5.02 (br, OH), 5.16 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, H_4), 7.35 (m, $6H_5$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 25.80, 26.70, 37.21, 51.94, 69.33, 79.65, 83.86, 84.06, 90.23, 114.44, 126.50, 127.27, 127.82, 138.12, 171.69。

4-5 2,5-ジメチルフランの合成 $m\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (1.6 mol dm^{-3} ヘキサン溶液, 288 ml, 0.461 mol) と THF (350 ml) の混合物中にアルゴン下 -10°C で 2-メチルフラン (60.6 g, 0.439 mol) を加えた。同一温度で反応混合物を 6 時間攪拌した後、ヨウ化メチル (91.3 g, 0.461 mol) を加えた。混合物を 20°C で 12 時間攪拌した後、氷-水 (200 ml) 中にろぎ込んだ。有機層を分離後、水層をエーテル (150 ml \times 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4)、濃縮して黄色のオイルを得た。これを減圧蒸留して 2,5-ジメチルフランを得た (68.2 g, 75%, bp $103-108^\circ\text{C}/9 \text{ mm Hg}$ (文献値³⁷⁾ $99-100^\circ\text{C}/5 \text{ mm Hg}$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 1.1-1.8 (m), 2.57 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.84 (s); MS m/z 208 (M^+)。

4-6 1,5-ジメチル-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-6-エン-3-オン [42a] Zn/Ag 合金 (26.0 g, 0.40 g-atom), 2,5-ジメチルフラン (21.3 ml, 0.20 mol), および THF (150 ml) の混合物中にアルゴン下 -10°C で $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -テトラブromoアセトン (22.4 g, 0.60 mol) の THF (200 ml) 溶液を 30 分間かけて加えた。反応混合物を 20°C まで昇温後、その温度で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を NH_4Cl で飽和した CH_3OH (400 ml) に溶解した。その中に少しづつ Zn/Cu 合金 (130 g, 2.0 g-atom) を 0°C で 2 時間加えた。混合物をさらに 1 時間 20°C で攪拌した後、水 (400 ml) と飽和 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{edta}$ (400 ml) 溶液で希釈した。不溶物を除いた後、口液を CH_2Cl_2 (300 ml \times 3) で抽出した。有機層を乾燥と濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 ヘキサン-酢酸エチル) に供し [42a] を白色の固体として得た (20.0 g, 66%)。Mp $64-66^\circ\text{C}$ (ヘキサン-クロロホルム); $R_f = 0.47$ (3:1 ヘキサン-酢酸エチル)

17); IR 1715 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50 (s, CH_3), 2.32 (d, $J=16.1\text{ Hz}$, H_{2a} & H_{4a}), 2.51 (d, $J=16.1\text{ Hz}$, H_{2b} & H_{4b}), 5.97 (s, H_6 & H_7); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 23.30, 51.12, 83.83, 136.42, 207.07. 分析値: C, 71.55; H, 8.06%. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ として計算値: C, 71.02; H, 7.95%。

4.7 1.5-ジペンチル-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イン-3-オン[42b] Zn/Ag合金 (39.0g, 0.60 g-atom), 2.5-ジペンチルフラン (62.4g, 0.30 mol), $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -テトラプロモアセトン (337g, 0.9 mol), および THF (400ml) の混合物を 20°C で 24 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl × 7 l-ル (500ml) 中で Zn/Cu 合金 (292g, 4.50 g-atom) で還元した後, CH_2Cl_2 で抽出処理をして茶色のオイルを得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 ヘキサン-酢酸エチル) に供して [42b] (32.5g, 41%) を無色のオイルとして得た。Rf = 0.35 (10:1 ヘキサン-酢酸エチル); IR (= -) 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, CH_3), 1.1-1.9 (m, CH_2), 2.28 (d, $J=16.0\text{ Hz}$, H_{2a} & H_{4a}), 2.48 (d, $J=16.0\text{ Hz}$, H_{2b} & H_{4b}), 5.95 (s, H_6 & H_7), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 14.00, 22.59, 23.65, 32.18, 36.65, 50.53, 86.59, 135.42, 207.25。未反応の 2.5-ジペンチルフラン (12.9g) をさらに回収した。

4.8 (1S^* , 5R^* , 6S^* , 7R^*) 1.5-ジメチル-6,7-イソプロピリジンジオキシ-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン[43a] [42a] (25.0g, 0.164 mol), OsO_4 (300mg, 1.18 mmol), アセトン (200ml), \pm -4HgOH (20ml), および エーテル (20ml) の混合物に 30% H_2O_2 (36.2 ml, 0.329 mol) を加えた。反応混合物を 19°C で 15 時間攪拌した後、その中にさらに 30% H_2O_2 (18.1 ml, 0.165 mol) を加えた。混合物をさらに 12 時間攪拌後 0°C に冷却した。その中に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (77g) の粉末を加えた。 20°C で 3 時間攪拌し濃縮した。残渣を酢酸エチル (250 ml × 3) で抽出した。有機層を乾燥濃縮した。残渣をアセトン (250 ml) に溶解した。その中に CuSO_4 (30g) と p-TIV

エンズルホン酸 (250 mg) を加えた。反応混合物を 20°C で 12 時間攪拌した。不溶物を除いた後、口液を濃縮した。得られた黒色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 ヘキサン-酢酸エチル) に供し [43a] を得た (22.5 g, 61%)。Mp 67-68°C (ヘキサン-クロロホルム); Rf = 0.32 (3:1 ヘキサン-酢酸エチル); IR 1720 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 と 1.52 (s, イソプロピルリテン CH₃), 1.41 (s, CH₃), 2.28 (d, J = 15.0 Hz, H_{2a} と H_{4a}), 2.50 (d, J = 15.0 Hz, H_{2b} と H_{4b}), 4.30 (s, H₆ と H₇); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 20.12, 25.00, 26.12, 51.71, 82.59, 85.30, 112.42, 206.90。

4.9 (1S*, 5R*, 6S*, 7R*) - 1,5-ジヘンチル-6,7-イソプロピルリテンジオキシ-8-オキサボシクロ [3.2.1] オクタン-3-オン [43b] [42b] (11.8 g, 44.7 mmol), アセトン (70 ml), \pm -C₄H₉OH (7 ml), エーテル (7 ml), OsO₄ (100 mg), および 30% H₂O₂ (14.7 ml, 134 mmol) の混合物を 20°C で 12 時間攪拌した。この中に 0°C で Na₂S₂O₃ · 5H₂O (33.5 g) を加えた。20°C で 3 時間攪拌した後、通常の後処理をした。得られた残渣をアセトン (150 ml) に溶解した。この中に CuSO₄ (15 g) と p-トルエンエンズルホン酸 (100 mg) を加えた。20°C で 24 時間攪拌し、通常の後処理を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 ヘキサン-酢酸エチル) に供し [43b] (6.50 g, 43%) を無色オイルとして得た。Rf = 0.36 (10:1 ヘキサン-酢酸エチル); IR 1720 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (t, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.28 と 1.50 (s, イソプロピルリテン CH₃), 1.1 - 1.9 (m, CH₂), 2.30 (d, J = 14.5 Hz, H_{2a} と H_{4a}), 2.48 (d, J = 14.5 Hz, H_{2b} と H_{4b}), 4.30 (s, H₆ と H₇); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.64, 25.19, 26.12, 27.78, 28.80, 35.03, 36.43, 52.18, 87.39, 87.59, 114.78, 210.07。

4.10 (1R*, 6S*, 7R*, 8S*) - 1,6-ジメチル-7,8-イソプロピルリテンジオキシ-3,9-ジオキサボシクロ [4.2.1^b] テン-4-オン [44a] 無水トリフルオロ酢酸 (46.5 ml, 0.328 mol), 90%

H_2O_2 (11.8 ml, 0.312 mol), および CH_2Cl_2 (150 ml) から調製したトリフルオロ過酢酸を水で冷却した Na_2HPO_4 (140 g, 0.984 mol), $\text{Na}_2\text{H}_2\text{edta}$ (1 g), [43a] (35.2 g, 0.156 mol), および CH_2Cl_2 (200 ml) の混合物中に徐々に加えた。反応混合物を 20°C で 13 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (200 ml) で希釈した。この中に 0°C で $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (78 g) を加えた。混合物を 20°C で 3 時間攪拌した。不溶物を除いた後、口液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 から 2:1 ヘキサン-酢酸エチル) に供して [44a] (28.9 g, 77%) を得た。Mp $123\text{--}124^\circ\text{C}$ (ヘキサン-クロロホルム); Rf = 0.15 (3:1 ヘキサン-酢酸エチル); IR 1735 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 と 1.35 (s, CH_3), 1.35 と 1.51 (s, イソプロピルチン CH_3), 2.83 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, H_{5a}), 3.07 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, H_{5b}), 4.11 (d, $J = 13.5\text{ Hz}$, H_{2a}), 4.33 (d, $J = 13.5\text{ Hz}$, H_{2b}), 4.56 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, H_7), 4.88 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, H_8); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 17.95, 22.16, 24.73, 26.01, 49.44, 75.96, 81.12, 83.63, 85.52, 112.57, 172.09。
 分析値: C, 59.47; H, 7.60%。 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5$ としての計算値: C, 59.49; H, 7.49%。

4-11 ($1R^*$, $6S^*$, $7R^*$, $8S^*$) - 1,6-ジヘンチル-7,8-イソプロピルチンジオキシ-3,9-ジオキサビシクロ [4.2.1]⁶)タン-4-オン [44b] [43b] (15.5 g, 45.9 mmol), Na_2HPO_4 (64.8 g, 0.456 mol), および CH_2Cl_2 (100 ml) の混合物中に 0°C でトリフルオロ過酢酸の CH_2Cl_2 溶液 (1.08 mol dm^{-3} 溶液, 128 ml, 0.138 mol) を加えた。 20°C で 12 時間攪拌した後、後処理を行なって白色の固体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 ヘキサン-酢酸エチル) に供し [44b] (12.2 g, 77%) を白色の固体として得た。Mp $60\text{--}62^\circ\text{C}$ (クロロホルム-ヘキサン); Rf = 0.37 (5:1 ヘキサン-酢酸エチル); IR 1736 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, CH_3), 1.31 と 1.49 (s, イソプロピルチン CH_3), 1.1-1.9 (m, CH_2), 2.28 (d, $J = 15.5\text{ Hz}$, H_{5a}), 2.99 (d, $J = 15.5\text{ Hz}$, H_{5b}), 4.17 (d, $J = 13.9\text{ Hz}$, H_{2a}), 4.32 (d, $J = 13.9\text{ Hz}$, H_{2b}), 4.52 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, H_7),

4.98 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, H₈); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.96, 22.41, 23.52, 24.57, 25.92, 32.26, 32.86, 35.56, 46.74, 75.06, 83.17, 85.11, 85.30, 112.12, 173.12。分析値: C, 67.79; H, 9.76%。C₂₀H₃₄O₅ としての計算値: C, 67.76; H, 9.67%。未反応のケトン [43b] を 1.90 g 回収した。

4.12 α -ジメチルアミノメチレンラク톤の合成 一般的方法
 記述した限りジメチルアミノメチレン化は下に示すような方法で行った。ラク톤, α -ブトキシ-ビス(ジメチルアミノ)メタンまたはトリス(ジメチルアミノ)メタン, および DMF (ニ、三の実験では用いたかった)の混合物をアルゴン中所定の温度で攪拌した。所定の時間攪拌後、混合物を 25-50°C で減圧 (0.01 mmHg) 濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーを記述した溶媒系で行った。溶出のチェックは TLC により行った。生成物を含む画分を集め濃縮した。元素分析用のサンプルは、クロマトグラフィーをして得られたものを再結晶して得た。

4.12.1 (1S*, 6S*, 7S*, 8S*)-2,2-ジメチル-5-(ジメチルアミノ)メチレン)-7,8-イリプロピリデンジオキシ-3,9-ジオキサビシクロ [4.2.1]⁶]ノナン-4-オン [7a] [6a]⁹⁾ (520 mg, 1.75 mmol), DMF (5 ml), および α -ブトキシ-ビス(ジメチルアミノ)メタン (2.5 ml) の混合物を 50°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を常法に従って後処理し、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 から 1:1 ヘキサン-酢酸エチル) を行った [7a] (442 mg, 85%) を得た。Mp 136.5-137.2°C (エーテル); $R_f = 0.35$ (酢酸エチル); IR 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1590 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 と 1.51 (s, イリプロピリデン CH_3), 1.44 と 1.47 (s, CH_3), 2.93 と 3.14 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 3:7 比), 6.58 と 7.39 (s, $=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, 3:7 比); MS m/z 297 (M^+); UV λ_{max} (CH₃OH) 300 nm (ϵ 15850)。分析値: C, 60.24; H, 7.79%。C₁₅H₂₃O₅N としての計算値: C, 60.59; H, 7.80; N, 4.71%。

4-12-2 (1R*, 2R*, 6S*, 7S*, 8R*)-5-(ジメチルピリジン)-7,8-イソプロピルピリジンジオキシ-2-メチル-3,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]⁶]ノナン-4-オン [7b] [6b]⁹⁾ (35mg, 0.15 mmol), α-ブトキシ-ビス(ジメチルピリジン)メタン (0.3ml), および DMF (1ml) の混合物を 50°C で 1時間攪拌した。通常の後処理をした後、粗生成物を TLC 分取 (酢酸エチル) に供し [7b] (20mg, 47%) を得た。Mp 120.1 - 121.3°C (エーテル-ヘキサン); R_f = 0.33 (酢酸エチル); IR 1680 (C=O), 1590 cm⁻¹ (C=C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 と 1.53 (s, イソプロピルピリジン CH₃), 1.38 (d, J = 7.3 Hz, CH₃), 2.94 と 3.14 (s, N(CH₃)₂, 35:65 比), 6.66 と 7.34 (s, =CHN(CH₃)₂, 35:65 比); MS m/z 283 (M⁺); UV λ_{max} (CH₃OH) 298 nm (ε 16590)。分析値: C, 59.42; H, 7.64; N, 4.85%。C₁₄H₂₁O₅N としての計算値: C, 59.35; H, 7.47; N, 4.94%。

4-12-3 (1R*, 2R*, 6S*, 7S*, 8R*)-5-(ジメチルピリジン)-7,8-イソプロピルピリジンジオキシ-2-メチル-3,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]⁶]ノナン-4-オン [7c] [6c]⁹⁾ (2.37g, 8.36 mmol), α-ブトキシ-ビス(ジメチルピリジン)メタン (12.0ml), および DMF (15ml) の混合物を 50°C で 5時間攪拌した。通常の後処理をした後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に供し [7c] (2.45g, 86%) を得た。Mp 86.2 - 87.8°C (エーテル-ヘキサン); R_f = 0.53 (酢酸エチル); IR 1680 (C=O), 1595 cm⁻¹ (C=C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (t-様, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.32 と 1.50 (s, イソプロピルピリジン CH₃), 2.94 と 3.12 (s, N(CH₃)₂, 37:63 比), 6.65 と 7.32 (s, =CHN(CH₃)₂, 37:63 比); MS m/z 339 (M⁺); UV λ_{max} (CH₃OH) 298 nm (ε 23980)。分析値: C, 63.62; H, 8.75; N, 4.01%。C₁₈H₂₉O₅N としての計算値: C, 63.69; H, 8.61; N, 4.13%。

4-12-4 (1R*, 2R*, 6S*, 7S*, 8S*)-5-(ジメチルピリジン)-7,8-イソプロピルピリジンジオキシ-2-メチル-3,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]⁶]ノナン-4-オン [7d] [6d]⁹⁾ (98mg, 0.338

mmol), \pm -ブトキシ-ビス(ジメチルアミン)メタン (0.5 ml), および DMF (2 ml) の混合物を 50°C で 3.5 時間攪拌した。通常の後処理後, TLC 分取 (2=1 酢酸エチル-ヘキサン) に供して [7d] (74.0 mg, 64%) を泡沫として得た。R_f = 0.51 (酢酸エチル); IR 1680 (C=O), 1590 cm⁻¹ (C=C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 と 1.47 (s, イソプロピル基の CH₃), 2.94 と 3.15 (s, N(CH₃)₂, 38:62 比), 6.73 (s, =CHN(CH₃)₂, E-異性体); MS m/z 345 (M⁺); UV λ_{max} (CH₃OH) 299 nm (ε 13810)。

4.12.5 (1R*, 6S*, 7S*, 8S*)-5-(ジメチルアミノ)メチレン)-7,8-イソプロピルピリジンジオキシ-1-メチル-3,9-ジオキサビシクロ [4.2.1^{1,6}]タン-4-オン [15a] [14a]⁹⁾ (952 mg, 4.18 mmol), トリス(ジメチルアミン)メタン (4.5 ml), および DMF (1 ml) の混合物を 70°C で 1 時間攪拌した。この中に トリス(ジメチルアミン)メタン (1.2 ml) をさらに加えた。2 時間後, 再び トリス(ジメチルアミン)メタン (0.5 ml) を加え, 3 時間攪拌を続けた。通常の後処理をした後, シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (1:1 ヘキサン-酢酸エチル から酢酸エチル) を行なって [15a] (831 mg, 70%) を得た。Mp 118-120°C (エーテル); R_f = 0.37 (酢酸エチル); IR 1680 (C=O), 1590 cm⁻¹ (C=C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 と 1.51 (s, イソプロピル基の CH₃), 1.33 (s, CH₃), 2.94 と 3.11 (s, N(CH₃)₂, 33:67 比), 6.67 と 7.34 (s, =CHN(CH₃)₂, 33:67 比); MS m/z 297 (M⁺); UV λ_{max} (CH₃OH) 297 nm (ε 19800)。分析値: C, 59.18; H, 7.79; N, 4.92%。C₁₄H₂₁O₅N とした計算値: C, 59.35; H, 7.47; N, 4.92%。

4.12.6 (1R*, 6S*, 7S*, 8S*)-5-(ジメチルアミノ)メチレン)-7,8-イソプロピルピリジンジオキシ-1-メチル-3,9-ジオキサビシクロ [4.2.1^{1,6}]タン-4-オン [15b] [14b]⁹⁾ (754 mg, 2.23 mmol) と トリス(ジメチルアミン)メタン (2.6 ml) の混合物を 70°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を後処理した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (1:1 ヘキサン-酢酸エチル から酢酸エチル) に供して [15b] (683 mg, 91%) を得た。Mp 117-118°C (エーテル); R_f = 0.46 (酢酸エチル);

IR 1680 (C=O), 1595 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (t-様, $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_3), 1.30 と 1.50 (s, イソプロピル CH_3), 2.94 と 3.13 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 31:69 比), 6.67 と 7.34 (s, $=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, 31:69 比); MS 分子量 339 (M^+); UV λ_{max} (CH_3OH) 297 nm (ϵ 18500)。分析値: C, 63.38; H, 8.94; N, 4.09%。 $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ と 12 の計算値: C, 63.69; H, 8.61; N, 4.09%。

4.12.7 (1R*, 6S*, 7S*, 8S*)-5-(ジメチルアミノ)メチレン)-7,8-イソプロピルピリデンジオキシ-1- H - N -3,9-ジオキサビシクロ [4.2.1]¹⁶]ノテン-4-オン [15c] [14c]⁹⁾ (987 mg, 3.40 mmol), トリス(ジメチルアミノ)メタン (3.5 ml), および DMF (2 ml) の混合物を 70°C で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 酢酸エチルから酢酸エチル) で精製して [15c] (1.08 g, 92%) を得た。Mp 233-235°C (アセトン); Rf = 0.48 (酢酸エチル); IR 1680 (C=O), 1598 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 と 1.33 (s, イソプロピルピリデン CH_3), 2.98 と 3.20 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 37:63 比), 6.80 (s, $=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, E-異性体); MS 分子量 345 (M^+); UV λ_{max} (CH_3OH) 298 nm (ϵ 18300)。分析値: C, 66.21; H, 6.68; N, 4.02%。 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ と 12 の計算値: C, 66.07; H, 6.71; N, 4.06%。

4.12.8 (1R*, 6S*, 7S*, 8S*)-1-ベンゾイロキシメチレン)-5-(ジメチルアミノ)メチレン)-7,8-イソプロピルピリデンジオキシ-3,9-ジオキサビシクロ [4.2.1]¹⁶]ノテン-4-オン [31] [30]⁹⁾ (350 mg, 1.00 mmol), α -ブトキシ安息香(ジメチルアミノ)メタン (1 ml), および DMF (1 ml) の混合物を 90°C で 30 分間攪拌した。後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン-酢酸エチルから酢酸エチル) に供して [31] (368 mg, 91%) を得た。白色の泡沫。Rf = 0.28 (1:2 ヘキサン-酢酸エチル); IR 1725 と 1683 (C=O), 1590 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 と 1.50 (s, イソプロピル CH_3), 2.94 と 3.11 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 37:63 比), 6.70 (s, $=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, E-異性体)。

4.12.9 (1R*, 6R*, 7R*, 8R*)-1-ベンゾイロキシメチル-2-(ジメチルアミノ)メチレン)-7,8-イリゴロポリテンジオキシ-4,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]^b]1タン-4-オン [39] [38]⁹⁾
 (696 mg, 2.0 mmol), \pm -ブトキシ-ビス(ジメチルアミノ)メタン (2 ml), および DMF (1.5 ml) の混合物を 60°C で 4 時間攪拌した。
 シリカゲルカラウクロマトグラフィー (1:1 から 3:1 酢酸エチル-ヘキサン) を行なって [39] (223 mg, 29%, 消費原料基準, 収率は 57%) を白色の泥沫として得た。R_f = 0.46 (酢酸エチル); IR 1722 と 1690 (C=O), 1600 cm⁻¹ (C=C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 と 1.51 (s, イリゴロポリテン CH₃), 2.84 と 3.16 (s, N(CH₃)₂, 80:20 比), 6.75 (s, =CHN(CH₃)₂, E-異性体)。未反応の [38] を 340 mg 回収した。

4.12.10 (1R*, 5Z, 6S*, 7R*, 8S*)-5-(ジメチルアミノ)メチレン)-1.6-ジメチル-7,8-イリゴロポリテンジオキシ-3,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]^b]1タン-4-オン [45a] [44a] (7.92 g, 32.7 mmol) と トリス(ジメチルアミノ)メタン (30 ml) の混合物を 90°C で 8 時間攪拌した。後処理をして固体を得た。これをシリカゲルカラウクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン-酢酸エチルから酢酸エチル) に供し [45a] を得た (3.70 g, 38%)。Mp 116-118°C (エーテル); R_f = 0.41 (酢酸エチル); IR 1680 (C=O), 1595 cm⁻¹ (C=C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 と 1.47 (s, CH₃), 1.33 と 1.53 (s, イリゴロポリテン CH₃), 1.87 (s, N(CH₃)₂), 3.97 (d, J = 13.0 Hz, H_{2a}), 4.16 (d, J = 13.0 Hz, H_{2b}), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, H₇), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, H₈), 6.79 (s, =CHN(CH₃)₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 17.48, 20.41, 24.69, 26.04, 44.22, 75.17, 82.15, 84.26, 84.87, 88.33, 100.57, 112.10, 149.13, 170.40。分析値: C, 60.25; H, 7.87; N, 4.57%。C₁₅H₂₃O₅N としての計算値: C, 60.59; H, 7.80; N, 4.71%。未反応の [44a] (4.51 g) を回収した。

4.12.11 (1R*, 5Z, 6S*, 7R*, 8S*)-5-(ジメチルアミノ)メチレン)-1.6-ジメチル-7,8-イリゴロポリテンジオキシ-3,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]^b]1タン-4-オン [45b] [44b] (1.76 g,

4.97 mmol) とトリス (ジメチルアミン)メタン (5 ml) の混合物を 90°C で 4 時間攪拌した。反応混合物を常法に従って処理してオイル状粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン-酢酸エチルから酢酸エチル) に供して [45b] (1.23 g, 61%) を黄色のオイルとして得た。R_f = 0.39 (1:1 ヘキサン-酢酸エチル); IR 1688 (C=O), 1601 cm⁻¹ (C=C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.33 と 1.51 (s, イソプロピルジエチル CH₃), 1.1-1.9 (m, CH₂), 2.84 (s, N(CH₃)₂), 3.88 (d, J = 13.1 Hz, H_{2a}), 4.15 (d, J = 13.1 Hz, H_{2b}), 4.52 (s, H₇ と H₈), 6.39 (s, =CHN(CH₃)₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.03, 22.41, 23.37, 24.87, 26.09, 32.44, 33.00, 35.19, 43.61, 71.50, 83.22, 85.29, 86.45, 88.98, 99.58, 112.03, 146.50, 171.43。

4.12.12 (1R*, 6S*, 7S*, 8R*)-5-(ジメチルアミン)メチレン)-7,8-イソプロピルジエチルジオキシ-7-メチル-3,9-ジオキサビシクロ [4.2.1⁶]ノナン-4-オン [53b] [52b]⁹⁾ (1.00 g, 4.41 mmol), α -ブトキシ-ビス (ジメチルアミン)メタン (11 ml), および DMF (1 ml) の混合物を 70°C で 1 時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン-酢酸エチルから酢酸エチル) に供して [53b] (789 mg, 63%) を得た。Mp 137-138°C (ヘキサン-酢酸エチル); R_f = 0.45 (酢酸エチル); IR 1672 (C=O), 1592 cm⁻¹ (C=C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.44 と 3.52 (s, N(CH₃)₂, 3:2 比), 6.64 と 7.46 (s, =CHN(CH₃)₂, 3:2 比); UV λ_{max} (CH₃OH) 300 nm (ε 16400)。分析値: C, 59.18; H, 7.41; N, 4.86%。C₁₄H₂₁O₅N と 17 の計算値: C, 59.35; H, 7.47; N, 4.94%。

4.12.13 (1R*, 6R*, 7S*, 8R*)-7- α -ブチルジメチルシロキシメチレン)-5-(ジメチルアミン)メチレン)-7,8-イソプロピルジエチルジオキシ-3,9-ジオキサビシクロ [4.2.1⁶]ノナン-4-オン [53a] [52a]⁹⁾ (1.86 g, 5.20 mmol), α -ブトキシ-ビス (ジメチルアミン)メタン (14.7 ml), および DMF (1.2 ml) の混合物を 70°C で 1 時間攪拌した。通常の後処理後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(2=1 から 1:2 ヘキサン-酢酸エチル) に供して [53a] (1.12g, 52%) を得た。Mp 139-142°C (ヘキサン-酢酸エチル); $R_f = 0.37$ (1:2 ヘキサン-酢酸エチル); IR 1675 (C=O), 1581 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.95 と 3.14 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1:2 比), 6.68 と 7.50 (s, $=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, 1:2 比)。分析値: C, 57.64; H, 8.57; N, 3.21%。 $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}_5$; 2179 計算値: C, 58.08; H, 8.53; N, 3.39%。

4.13 ジメチルアミノメチレンラクトンと尿素、4オ尿素、およびグアニジンとの反応 一般的方法 方法A: ジメチルアミノメチレンラクトン、尿素、およびナトリウムエトキシドのエタノール溶液の混合物をアルゴン下反応が完結するまで還流した。混合物を室温まで冷却した後、濃縮した。得られた残渣を水に溶解した。希塩酸で注意深く中和した後、水層を酢酸エチルで抽出した。無水 Na_2SO_4 で有機層を乾燥した。減圧下 (50-90 mmHg) で濃縮して粗生成物を得た。これを TLC 分取に供した。検出には UV の 254 nm を用い、生成物を吸着しているシリカゲル部分を集め、1:1 クロロホルム- CH_3OH で溶出した。元素分析用のサンプルは、再TLC分取または再結晶して得た。

方法B: 反応は方法Aに従って行った。反応が完結後、混合物を室温まで冷却した。反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解した。これに希塩酸を中和するまで注意深く加えた。水層を濃縮し、残渣をエタノールで希釈した。不溶物をセライト 545 層を通して除いた後、減圧下 (50-90 mmHg) 25-50°C でロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣を分取TLCに供し、上で述べた後処理を行った。同じ方法を尿素の代わりに4オ尿素とグアニジンにも適用した。

尿素との反応 4.13.1 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3,4-イリゾロピリデンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル [8a] [7a] (906 mg, 3.05 mmol), 尿素 (1.90g, 30.5 mmol), および 2.30 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (13 ml) 溶液の混合物を5時間攪拌した。方法Aに従って後処理をし

ついで TLC 分取 (5=1 クロロホルム - x 9 1 - 10) を行い、 $[8a]$ (438 mg, 48%) を得た。Mp 153.1 - 156.8°C (CH₃OH); R_f = 0.42 (7=1 クロロホルム - x 9 1 - 10); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 1.41 と 1.67 (s, イソプロピリデン CH₃), 1.48 と 1.53 (s, CH₃), 4.12 (d, J = 3.7 Hz, H₅), 5.08 (d, J = 3.7 Hz, H₂), 5.30 (m, H₃ と H₄), 7.93 (s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 263 nm (ε 3890), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 286 nm (ε 5370)。分析値: C, 53.96; H, 6.40; N, 9.05%。C₁₄H₂₀O₆N₂ と 179 計算値: C, 53.84; H, 6.45; N, 8.97%。

4.13.1.2 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-5-[(1R*)-ヒドロキシシエチル]-3,4-イソプロピリデンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル [8b] [7b] (975 mg, 3.45 mmol), 尿素 (2.10 g, 34.5 mmol), および 2.30 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (15 ml) 溶液の混合物を 5 時間攪拌した。方法 A に従って後処理をし、得られた粗生成物を分取 TLC (5=1 クロロホルム - x 9 1 - 10) に供し [8b] (464 mg, 47%) を得た。Mp 264.5 - 266°C (CH₃OH); R_f = 0.37 (7=1 クロロホルム - x 9 1 - 10); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 1.40 と 1.66 (s, イソプロピリデン CH₃), 1.43 (d, J = 5.2 Hz, CH₃), 4.27 (dd, J = 3.0, 3.5 Hz, H₅), 4.30 (m, CHOH), 4.90 (br, OH), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, H₂), 5.30 (m, H₃ と H₄), 7.90 (s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 262 nm (ε 8310), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 285 nm (ε 7410)。分析値: C, 52.10; H, 5.97; N, 9.40%。C₁₃H₁₈O₆N₂ と 179 計算値: C, 52.34; H, 6.08; N, 9.39%。

4.13.1.3 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-5-[(1R*)-ヒドロキシヘキシル]-3,4-イソプロピリデンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル [8c] [7c] (546 mg, 1.61 mmol), 尿素 (981 mg, 16.1 mmol), および 1.6 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (10 ml) 溶液の混合物を 5 時間攪拌した。方法 A に従って後処理をし、ついで TLC 分取 (5=1 クロロホルム - x 9 1 - 10) を行い、 $[8c]$ (197 mg, 35%) を得た。Mp 209.5 - 212.0°C (アセトン); R_f = 0.44 (7=1 クロロホルム -

(CH₃OH); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 0.83 (t-様, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.10 - 1.90 (m, CH₂), 1.42 と 1.67 (s, 1.170 ppm の CH₃), 4.19 (m, CHOH), 4.37 (t, J = 3.0 Hz, H₅), 5.10 (d, J = 4.5 Hz, H₂), 5.34 (m, H₃ と H₄), 7.91 (s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 263 nm (ε 6760), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 286 nm (ε 7400)。分析値: C, 57.47; H, 7.35; N, 7.98%。C₁₇H₂₆O₆N₂ と 17 の計算値: C, 57.61; H, 7.40; N, 7.91%。

4.13.1.4 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*) - 5- [(1R*) - エドロキシベンジル] - 3,4-イリプロピリテンジオキシテトラエドロフラン-2-イル] ウラシル [8d] [7d] (205 mg, 0.594 mmol), 尿素 (361 mg, 5.94 mmol), および 2.0 mol dm⁻³ NaOC₂H₅ の C₂H₅OH (3 ml) 溶液 混合物を 4 時間 攪拌した。方法 A に従って 後処理をした後、TLC 分取 (5:1 酢酸 エチル - ヘキサン) を行なって [8d] (90 mg, 42%) を得た。Mp 250.4 - 251.5 °C (CH₃OH); R_f = 0.48 (7:1 クロロホルム - メタノール); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 1.27 と 1.55 (s, 1.170 ppm の CH₃), 4.75 (dd, J = 2.2, 4.2 Hz, H₅), 5.08 (dd, J = 1.9, 4.0 Hz, H₃), 5.40 (m, H₂, H₄, および CHOH), 7.30 - 7.80 (m, 6H), 7.88 (s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 263 nm (ε 2390), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 285 nm (ε 7580)。分析値: C, 60.09; H, 6.02; N, 7.90%。C₁₈H₂₀O₆N₂ と 17 の計算値: C, 59.99; H, 5.59; N, 7.77%。

4.13.1.5 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*) - 5- エドロキシメチル - 3,4-イリプロピリテンジオキシ - 5-メチルテトラエドロフラン-2-イル] ウラシル [16a] [15a] (537 mg, 1.90 mmol), 尿素 (1.14 g, 19.0 mmol), および 1.58 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (12 ml) 溶液 の 混合物を 2 時間 攪拌した。反応混合物を方法 A に従って 後処理をした。その後 TLC 分取 (10:1 クロロホルム - メタノール) を行なって [16a] (175 mg, 31%) を得た。Mp 200 - 205 °C (CH₃OH); R_f = 0.60 (5:1 クロロホルム - メタノール); ¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 1.16 (s, CH₃), 1.24 と 1.51 (s, 1.170 ppm の CH₃), 3.55 (br s,

CH_2OH), 4.48-4.86 (m, H_2, H_3 , おと H_4), 7.56 (s, =CH), 10.94 (br, NH); $(\text{C}_5\text{D}_5\text{N}) \delta$ 1.40 と 1.66 (s, イリ γ CH_3), 1.50 (s, CH_3), 3.79 (d, $J=11.0 \text{ Hz}$, $\text{H}_a\text{H}_b\text{COH}$), 3.95 (d, $J=11.0 \text{ Hz}$, $\text{H}_a\text{H}_b\text{COH}$) 5.07 (d, $J=5.5 \text{ Hz}$, H_4), 5.15 (d, $J=6.5 \text{ Hz}$, H_2), 5.44 (dd, $J=5.5, 6.5 \text{ Hz}$, H_3), 7.92 (s, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキニド) δ 18.18, 25.22, 26.80, 67.19, 79.12, 82.99, 84.28, 85.13, 110.38, 112.70, 140.27, 151.07, 163.61; UV λ_{max} (CH_3OH) 266 nm (ϵ 7230), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 285 nm (ϵ 7510)。分析値: C, 52.03; H, 6.14; N, 9.22%。 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2$ と 12 の計算値: C, 52.34; H, 6.08; N, 9.39%。

4.13-1.6 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-5-ヒドロキニメチル-3,4-イソプロピリデンジチキニ-5-ペンチルテトラヒドロフラン-2-イル]ウラニル [16b] [15b] (571 mg, 1.68 mmol), 尿素 (1.01 g, 16.8 mmol), おと 1.4 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 溶液 (12 ml) の混合物を 2 時間攪拌した。方法 A に従って後処理をし、 μ -TLC 分取 (10:1 γ CH_2Cl_2 - MeOH) を行って [16b] (169 mg, 28%) を得た。Mp 219-221°C (CH_3OH); $R_f = 0.72$ (5:1 γ CH_2Cl_2 - MeOH); $^1\text{H NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキニド) δ 0.88 (t, $J=5.7 \text{ Hz}$, CH_3), 1.27 と 1.49 (s, イリ γ CH_3), 1.2-1.9 (m, CH_2), 3.36 (br s, CH_2OH), 4.55 (d, $J=5.0 \text{ Hz}$, H_4), 4.63 (d, $J=6.2 \text{ Hz}$, H_2), 4.78 (dd, $J=5.0, 6.2 \text{ Hz}$, H_3), 7.55 (s, =CH), 11.03 (br, NH); $(\text{C}_5\text{D}_5\text{N}) \delta$ 0.84 (t, $J=6.0 \text{ Hz}$, CH_3), 1.1-2.2 (m, CH_2), 1.41 と 1.67 (s, イリ γ CH_3), 3.86 (d, $J=11.3 \text{ Hz}$, $\text{H}_a\text{H}_b\text{COH}$), 4.07 (d, $J=11.3 \text{ Hz}$, $\text{H}_a\text{H}_b\text{COH}$), 5.03 (d, $J=6.0 \text{ Hz}$, H_4), 5.20 (d, $J=6.0 \text{ Hz}$, H_2), 5.51 (t, $J=6.0 \text{ Hz}$, H_3), 7.96 (s, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキニド) δ 13.71, 21.92, 22.66, 25.30, 26.95, 31.31, 32.15, 64.77, 79.66, 83.68, 86.74, 90.03, 110.30, 112.41, 140.37, 151.00, 163.52; UV λ_{max} (CH_3OH) 264 nm (ϵ 7830), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 285 nm (ϵ 7930)。分析値: C, 54.75; H, 7.32; N, 7.45%。 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と 12 の計算値: C, 54.82;

H, 7.58; N, 7.52%。

4.13.1.7 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピリデンジオキシ-5-フェニルテトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル [16c] [15c] (43.2 mg, 0.125 mmol), 尿素 (75 mg, 1.25 mmol), および 0.83 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ と $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1.5 ml) 溶液の混合物を2時間攪拌した。方法Aに従って後処理を行う。その後 TLC 分離 (5=1 プロピルホルム - CH_3OH) を行なって [16c] (13.0 mg, 29%) を得た。Mp 282-285°C (CH_3OH); $R_f = 0.62$ (5=1 プロピルホルム - CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキニド) δ 1.02 と 1.21 (s, イソプロピリデン CH_3), 3.50 (m, CH_2OH), 4.78 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, H_2), 4.84 (m, H_3), 5.08 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, H_4), 7.32 (m, (6H_5)), 7.77 (s, $=\text{CH}$), 11.20 (br, NH); ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 1.24 と 1.35 (s, イソプロピリデン CH_3), 4.01 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $\text{H}_a\text{H}_b(\text{OH})$), 4.24 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $\text{H}_a\text{H}_b(\text{OH})$), 5.20 (m, H_3), 5.62 (m, H_2 と H_4), 7.2-7.8 (m, (6H_5)), 8.13 (s, $=\text{CH}$); $^{13}\text{C NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキニド) δ 25.59, 26.72, 68.29, 80.40, 83.38, 83.81, 89.50, 109.64, 112.51, 126.43, 127.24, 139.90, 141.34, 151.01, 164.00; UV λ_{max} (CH_3OH) 263 nm (ϵ 7990), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 285 nm (ϵ 7640)。分析値: C, 59.62; H, 5.50; N, 7.64%。 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2$ と 17 の計算値: C, 59.99; H, 5.59; N, 7.77%。

4.13.1.8 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピリデンジオキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル [24a] [22a] (619 mg, 2.72 mmol) と α -ブチルシロキシ (ジメチルアミン)メタン (2.8 ml) の混合物をアルゴン下 90°C で5時間攪拌した。混合物を濃縮して、(1S*, 6R*, 7R*, 8R*)-2-(ジメチルアミン)メチレン)-7,8-イソプロピリデンジオキシ-1-メチル-4,9-ジオキサビシクロ [4.2.1]^{11b}] 1テン-3-オン [23a] を茶色のオイルとして得た。これを好ましくステッチアップに精製するとよく用いた。粗 [23a], 尿素 (2.45 g, 40.9 mmol), および 2 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$

9 C_2H_5OH (20 ml) 溶液の混合物を 2 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行うと茶色の固体を得た。これを TLC 分取 (10:1 クロロホルム - CH_3OH) に供し [24a] (54.2 mg, [22a] を基準に 17.7%) を黄色の泡沫として得た。R_f = 0.42 (5:1 クロロホルム - CH_3OH); ¹H NMR (C_5D_5N) δ 1.39 と 1.65 (s, イソプロピルジエン CH_3), 1.94 (s, CH_3), 4.02 (m, CH_2OH), 4.56 (m, H_5), 5.00 (dd, J = 4.1, 6.2 Hz, H_4), 5.31 (d, J = 6.2 Hz, H_3), 8.19 (s, =CH); UV λ_{max} (CH_3OH) 263 nm (ε 8450), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 288 nm (ε 10790)。分析値: m/z 298.11569。C₁₃H₁₈O₆N₂ と 17 の計算値: M, 298.11499。

4.13.1.9 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*) - 5 - ヒドロキシメチル - 3,4 - イソプロピルジエンジオキシ - 2 - アニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] シロ [24b] [23b] ([22b] (963 mg, 3.39

mmol) と エ-ブトキシ - ビス (ジメチルアミン) メタン (3.4 ml) から合成した), 尿素 (2.03 g, 33.9 mmol), および 2.26 mol dm⁻³ C_2H_5ONa の C_2H_5OH (15 ml) 溶液の混合物を 2 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行う。この TLC 分取 (7:1 クロロホルム - CH_3OH) に供し [24b] (45.8 mg, [22b] を基準に 17.4%) を黄色の泡沫として得た。R_f = 0.43 (5:1 クロロホルム - CH_3OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 0.81 (t, J = 6.0 Hz, CH_3), 1.0 - 1.7 (m, CH_2), 1.28 と 1.46 (s, イソプロピルジエン CH_3), 3.44 (m, CH_2OH), 3.89 (m, H_5), 4.50 (dd, J = 4.3, 5.8 Hz, H_4), 4.72 (d, J = 5.8 Hz, H_3), 7.44 (s, =CH); UV λ_{max} (CH_3OH) 264 nm (ε 7930), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 289 nm (ε 5670)。分析値: m/z, 336.17316。C₁₇H₂₄O₅N₂ と 17 の計算値: (M - H₂O), 336.17276。

4.13.1.10 5-[(2S*, 3S*, 4S*) - 5,5 - ジヒドロキシメチル - 3,4 - イソプロピルジエンジオキシテトラヒドロフラン - 2 - イル] シロ [32] [31] (594 mg, 1.47 mmol), 尿素 (442 mg, 7.37 mmol), および 1 mol dm⁻³ C_2H_5ONa の C_2H_5OH (7 ml) 溶液の混合物を 5 時間攪拌

した。方法 B に従って後処理をし、ついで TLC 分取 (5:1 クロロホルム - CH₃OH) を行い、 $[32]$ (164 mg, 39%) を白色の泡沫として得た。R_f = 0.37 (3:1 クロロホルム - CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 1.23 と 1.46 (s, イソプロピル CH₃), 3.50 (m, CH₂OH), 4.53 - 4.86 (m, H₂, H₃, および H₄), 7.51 (s, =CH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 25.11, 26.86, 60.39, 63.19, 79.81, 82.87, 84.00, 86.76, 110.19, 112.54, 140.54, 151.05, 163.55; UV λ_{max} (CH₃OH) 263 nm (ε 4910), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 284 nm (ε 4670)。分析値: m/z, 299.0879。C₁₂H₁₅O₇N₂ とし計算値: (M-CH₃), 299.0880。

4.13.1.11 5-[(2S*,3R*,4S*,5R*)-2,5-ジメチル-5-ヒドロキシ-4-イソプロピル-3,4-イソプロピルピペリジンジオキシトトラセドロフラン-2-イル]ウラシル [46a] [45a] (118 mg, 0.397 mmol), 尿素 (119 mg, 1.99 mmol), および 1 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (2 ml) 溶液の混合物を 24 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行う。ついで TLC 分取 (8:1 クロロホルム - CH₃OH) に供し [46a] (35.1 mg, 28%) を白色の泡沫として得た。Mp 126 - 134 °C (CH₃OH); R_f = 0.51 (5:1 クロロホルム - CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 1.18 と 1.28 (s, CH₃), 1.28 と 1.50 (s, イソプロピル CH₃), 3.19 (m, CH₂OH), 4.45 (d, J = 6.2 Hz, H₃), 4.82 (d, J = 6.2 Hz, H₄), 4.95 (br, OH), 7.47 (s, =CH); 10.80 (br, NH); (C₅D₅N) δ 1.42 と 1.70 (s, イソプロピル CH₃), 1.70 と 1.92 (s, CH₃), 3.78 (s, CH₂OH), 4.85 (d, J = 6.2 Hz, H₃), 5.46 (d, J = 6.2 Hz, H₄), 8.32 (br s, =CH), 12.45 (br, NH), 13.04 (br, NH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 19.65, 24.94, 24.41, 25.59, 66.30, 82.95, 83.12, 84.71, 85.18, 111.36, 117.30, 138.01, 151.48, 163.18; UV λ_{max} (CH₃OH) 264 nm (ε 6680), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 217 nm (ε 10070), 287 (7610)。分析値: C, 53.29; H, 6.61; N, 8.24%。C₁₄H₂₀O₆N₂ とし計算値: C, 53.84; H, 6.45; N, 8.97%。

4.13.1.12 5-[(2S*, 3R*, 4S*, 5R*)-2,5-ジペンチル-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピリジンジオキシテトラヒドフラン-2-イル]ウラシル [46b] [45b] (2.00g, 4.89 mmol), 尿素 (2.93g, 48.9 mmol), および 1 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (49 ml) 溶液の混合物を 5 時間攪拌した。方法 A に従って後処理をし、粗生成物を TLC 分取 (8:1 のクロロホルム - CH_3OH) に供し [46b] (472 mg, 23%) を白色の泡沫として得た。Mp $> 250^\circ\text{C}$ (CH_3OH); Rf = 0.53 (10:1 のクロロホルム - CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 スルホキシド) δ 0.84 (m, CH_3), 1.0 - 1.7 (m, CH_2), 1.26 と 1.46 (s, イソプロピリジン CH_3), 3.22 (m, CH_2OH), 4.47 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, H_3), 4.63 (br, OH), 4.77 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, H_4), 7.37 (s, =CH), 10.82 (br, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 スルホキシド) δ 13.66, 21.96, 22.93, 31.73, 32.15, 24.44, 25.35, 63.89, 83.49, 84.90, 86.17, 111.16, 114.96, 138.88, 151.47, 162.89; UV λ_{max} (CH_3OH) 265 nm (ϵ 5820), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 289 nm (ϵ 4240)。分析値: C, 62.02; H, 8.57; N, 6.33%。 ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{N}_2$ とし計算値: C, 62.24; H, 8.55; N, 6.60%)。

4.13.1.13 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3-ヒンメル-7-イルジメチルシロキシメチル-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピリジンジオキシテトラヒドフラン-2-イル]ウラシル [54a] [53a] (1.18g, 2.86 mmol), 尿素 (1.20g, 8.58 mmol), および 0.41 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (21 ml) 溶液の混合物を 3 時間攪拌した。方法 B に従って後処理をし、粗生成物を TLC 分取 (10:1 のクロロホルム - CH_3OH) を行い [54a] (246 mg, 20%) を得た。Mp $238 - 242^\circ\text{C}$ (CH_3OH -アセトン-石油エーテル); Rf = 0.27 (10:1 のクロロホルム - CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 スルホキシド) δ 0.06 (s, $\text{H-C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.84 (s, $\text{H-C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 1.33 と 1.51 (s, イソプロピリジン CH_3), 3.49 (s, CH_2OSi), 3.57 (m, CH_2OH), 3.96 (m, H_5), 4.52 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, H_4), 4.82 (s, H_2), 7.34 (br, =CH), 10.86 (br, NH), 11.02 (br s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 スルホキシド) δ 17.74, 25.49, 26.84, 28.31,

61.01, 61.60, 80.44, 82.73, 83.02, 91.54, 107.86, 113.08, 138.68, 150.78, 162.56; UV λ_{\max} (CH₃OH) 266 nm (ϵ 7150), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 289 nm (ϵ 6150). 分析値: C, 53.40; H, 7.54; N, 6.78%. C₁₉H₃₂O₇N₂Si としての計算値: C, 53.25; H, 7.53; N, 6.54%。

4.13.1.14 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピルピペリンジオキシン-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル [54b] [53b] (930 mg, 2.58 mmol), 尿素 (1.08 g, 18.1 mmol), および 0.9 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (20 ml) 溶液の混合物を 3 時間攪拌した。方法 B に従って後処理をし、ついで TLC 分取 (4=1 クロロホルム - CH₃OH) に供して [54b] (245 mg, 32%) を得た。Mp 126-128°C; R_f = 0.50 (4=1 クロロホルム - CH₃OH); ¹H NMR (シメクス-*d*₆ スルホキシド) δ 1.12 (s, CH₃), 1.32 と 1.51 (s, イソプロピルピペリン CH₃), 3.52 (d-様, J = 4.0 Hz, CH₂OH), 3.92 (m, H₅), 4.30 (d, J = 3.0 Hz, H₄), 4.80 (s, H₂), 7.34 (s, =CH); ¹³C NMR (シメクス-*d*₆ スルホキシド) δ 20.37, 27.16, 28.38, 61.53, 81.39, 82.68, 87.28, 89.36, 109.17, 112.79, 139.33, 151.13, 162.89; UV λ_{\max} (CH₃OH) 265 nm (ϵ 7430), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 289 nm (ϵ 7750)。分析値: M/z, 283.09391。C₁₂H₁₅N₂O₆ としての計算値: (M-CH₃), 283.09300。

千才尿素との反応 4.13.2.1 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3,4-イソプロピルピペリンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル [10a]
[7a] (423 mg, 1.42 mmol), 千才尿素 (868 mg, 9.94 mmol), および 1.14 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (10 ml) 溶液の混合物を 5 時間攪拌した。反応混合物を方法 A に従って後処理し、ついで TLC 分取 (5=1 クロロホルム - CH₃OH) を行なって [10a] (332 mg, 71%) を得た。Mp 161.0 - 162.0°C (酢酸エチル); ¹H NMR (アセトン-*d*₆) δ 1.20 (s, CH₃), 1.32 と 1.51 (s, イソプロピルピペリン CH₃), 3.79 (d, J = 3.1 Hz,

H₅), 4.68 (dd, $J=3.3, 4.5$ Hz, H₃), 4.80 (d, $J=3.3$ Hz, H₂), 4.82 (dd, $J=3.1, 4.5$ Hz, H₄), 7.71 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 213 nm (ϵ 11100), 276 (13800), 290 (13000), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 222 nm (ϵ 14700), 264 (12000), 285 (9490)。分析値: C, 48.07; H, 6.29; N, 8.00%。C₁₄H₂₀O₅N₂S · 1.2 H₂O と 179 計算値: C, 48.04; H, 6.45; N, 8.00%。

4.13.2.2 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*) -5-[(1R*) -ヒドロキシイソキシル]-3,4-イソプロピリデンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル [10b] [7b] (305 mg, 1.08 mmol), 4チ尿素 (660 mg, 8.64 mmol), および 1.23 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (7 ml) 溶液の混合物を 5 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行った。ついで TLC 分取 (7:1 クロロホルム - CH₃OH) を行い、2 [10b] (277 mg, 82%) を得た。Mp 201.2 - 202.5 °C (エーテル - CH₃OH); ¹H NMR (アセトン-d₆) δ 1.19 (d, $J=7.0$ Hz, CH₃), 1.32 と 1.52 (s, イソプロピリデン CH₃), 3.87 (m, H₅ と HCOH), 4.66 (d, $J=4.2$ Hz, H₂), 4.82 (m, H₃ と H₄), 7.66 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 213 nm (ϵ 12500), 274 (14400), 286 (13100), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 223 nm (ϵ 16220), 264 (15140), 284 (11480)。分析値: C, 49.06; H, 5.85; N, 8.44%。C₁₃H₁₈O₅N₂S と 179 計算値: C, 49.67, H, 5.77; N, 8.91%。

4.13.2.3 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*) -5-[(1R*) -ヒドロキシイソキシル]-3,4-イソプロピリデンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル [10c] [7c] (491 mg, 1.45 mmol), 4チ尿素 (776 mg, 10.2 mmol), および 1.16 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (10 ml) 溶液の混合物を 5 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行った後、TLC 分取 (7:1 クロロホルム - CH₃OH) で精製して [10c] (365 mg, 68%) を得た。Mp 203.0 - 204.5 °C (エーテル); ¹H NMR (アセトン-d₆) δ 0.91 (t, $J=6.0$ Hz, CH₃), 1.10 - 1.70 (m, CH₂), 1.31 と 1.51 (s, イソプロピリデン CH₃), 3.76 (m, HCOH), 3.95 (dd, $J=$

3.1, 6.1 Hz, H₅), 4.65 (d, $J = 4.1$ Hz, H₂), 4.86 (m, H₃ & H₄), 7.67 (s, =CH), 11.23 (br, NH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 214 nm (ϵ 12880), 276 (15850), 291 (14800), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 222 nm (ϵ 16990), 264 (13490), 283 (10960)。分析値: C, 54.56; H, 7.04; N, 7.39; S, 8.68%。C₁₇H₂₆O₅N₂S · 0.25H₂O としての計算値: C, 54.45; H, 7.12; N, 7.46; S, 8.55%。

4.13.2.4 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-5-(1R*)-ヒドロキシベンジル]-3,4-イソプロピルピペリンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル [10d] [7d] (74 mg, 0.214 mmol), 4チオ尿素 (115 mg, 1.50 mmol), および 0.85 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (2 ml) 溶液の混合物を 5 時間攪拌した。方法 A に従って後処理し、ついで TLC 分取 (5=1 クロロホルム - CH₃OH) を行なって [10d] (59 mg, 73%) を得た。Mp 240 - 241 °C; ¹H NMR (C₅D₅N) δ 1.29 & 1.55 (s, イソプロピルピペリン CH₃), 4.75 (dd, $J = 3.9, 5.0$ Hz, H₅), 5.17 (d, $J = 4.0$ Hz, H₂), 5.38 (m, H₃, H₄, および HCOH), 7.3 - 7.9 (m, 6H₅), 7.94 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 276 nm (ϵ 7940), 289 (7240), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 264 nm (ϵ 10970), 280 (8510)。分析値: C, 50.29; H, 5.57; N, 6.36%。C₁₈H₂₀O₅N₂S · 3H₂O としての計算値: C, 50.22; H, 6.09; N, 6.51%。

4.13.2.5 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル]-3,4-イソプロピルピペリンジオキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル [18a] [15a] (284 mg, 1.00 mmol), 4チオ尿素 (532 mg, 7.0 mmol), および 1.40 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (5 ml) 溶液の混合物を 2 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行う。ついで TLC 分取 (5=1 クロロホルム - CH₃OH) を供し [18a] (248 mg, 79%) を黄色の泥状物として得た。R_f = 0.67 (5=1 クロロホルム - CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 1.17 (s, CH₃), 1.28 & 1.50 (s, イソプロピルピペリン CH₃), 3.35 (br s, CH₂OH), 4.54 - 4.86 (m, H₂, H₃, および H₄), 7.56 (s, =CH); (C₅D₅N) δ 1.40 & 1.65 (s, イソプロピルピ

δ 1.55 (s, CH₃), 3.77 (d, $J = 11.5$ Hz, HaH_b(OH)), 3.93 (d, $J = 11.5$ Hz, HaH_b(OH)), 5.09 (d, $J = 6.0$ Hz, H₄), 5.17 (d, $J = 5.0$ Hz, H₂), 5.36 (dd, $J = 5.0, 6.0$ Hz, H₃), 8.05 (s, =CH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 18.20, 25.21, 26.70, 67.06, 78.93, 82.97, 84.56, 85.64, 112.69, 116.16, 139.44, 160.57, 175.38; UV λ_{\max} (CH₃OH) 215 nm (ϵ 9490), 276 (14390), 290 (13190), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 223 nm (ϵ 9640), 264 (8700), 289 (6740)。分析値: C, 47.89; H, 5.67; N, 8.40%。C₁₃H₁₈O₅N₂S · 0.7 H₂O として計算値: C, 47.75; H, 5.98; N, 8.57%。

4.13.2.6 5 - [(2S*, 3S*, 4S*, 5R*) - 5 - ヒドロキシメチル - 3,4 - イソプロピルピペリンジオキシ - 5 - ペンチルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - 尿素 [18b] [15b] (330 mg, 0.973 mmol),
 尿素 (517 mg, 6.81 mmol), および 0.85 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (8 ml) 溶液の混合物を 2 時間攪拌した。方法 A に従って反応混合物を後処理した。残渣を TLC 分取 (10:1 フロロホルム - CH₃OH) に供して [18b] (247 mg, 69%) を得た。Mp 181-183°C (エーテル); $R_f = 0.64$ (5:1 フロロホルム - CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 0.89 (t, $J = 5.7$ Hz, CH₃), 1.28 と 1.50 (s, イソプロピルピペリン CH₃), 1.1-1.7 (m, CH₂), 3.38 (br s, CH₂OH), 4.56-4.94 (m, H₂, H₃, および H₄), 7.55 (s, =CH), 12.40 (br, NH); (C₅D₅N) δ 0.89 (t, $J = 6.0$ Hz, CH₃), 1.2-2.2 (m, CH₂), 1.45 と 1.70 (s, イソプロピルピペリン CH₃), 3.90 (d, $J = 11.2$ Hz, HaH_b(OH)), 4.06 (d, $J = 11.2$ Hz, HaH_b(OH)), 5.16 (d, $J = 6.0$ Hz, H₄), 5.18 (d, $J = 5.0$ Hz, H₂), 5.46 (dd, $J = 5.0, 6.0$ Hz, H₃), 8.14 (s, =CH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 13.80, 21.93, 22.78, 25.42, 27.30, 31.67, 32.15, 65.62, 81.68, 82.99, 83.87, 86.52, 111.67, 112.39, 154.54, 156.20, 163.03; UV λ_{\max} (CH₃OH) 213 nm (ϵ 13640), 276 (17330), 290 (sh, 15820), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 220 nm (ϵ 17230), 264 (13530), 282 (sh, 10910)。分析値: C, 55.06; H, 7.24; N, 7.56; S, 8.70%。C₁₇H₂₆O₅N₂S として計算値: C, 55.12;

H, 7.07; N, 7.56; S, 8.65%

4.13.2.7 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-5-ヒドロキシメ
4₁₁-3,4-イソプロピルピリジンジオキシ-5-フェニルテトラヒドロ
ラン-2-イル]-2-チオウラシル [18c] [15c] (36.8mg, 0.107
mmol), チオ尿素 (57mg, 0.749 mmol), および 0.38 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$
の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (2ml) 溶液の混合物を2時間攪拌した。反応混合物を方法A
に従って後処理をした。TLC 分取 (5:1 クロロホルム - CH_3OH) に
供し [18c] (23.5mg, 58%) を得た。Mp 210 - 213°C; Rf = 0.64
(5:1 クロロホルム - CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキシド)
 δ 1.01 と 1.21 (s, イソプロピルピリジン CH_3), 3.45 (d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H_aH_b
(OH)), 3.72 (d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H_aH_b (OH)), 4.86 (m, H_2 と H_3), 5.05 (m,
 H_4), 7.33 (m, C_6H_5), 7.76 (s, =CH); ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 1.20 と 1.34
(s, イソプロピルピリジン CH_3), 4.04 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, H_aH_b (OH)), 4.25
(d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, H_aH_b (OH)), 5.36 (m, H_3), 5.60 (m, H_2 と H_4), 7.2 -
7.9 (m, C_6H_5), 8.30 (s, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキシド)
 δ 25.42, 26.47, 67.94, 80.05, 83.23, 83.92, 89.72, 112.35,
126.31, 126.65, 127.09, 139.62, 114.97, 141.23, 160.83, 175.59;
UV λ_{max} (CH_3OH) 275 nm (ϵ 12780), 291 (sh, 11250), λ_{max}
(0.1 mol dm^{-3} NaOH) 264 nm (ϵ 11530), 281 (sh, 9880)。分析値:
C, 53.98; H, 5.78; N, 6.62; S, 7.70%。 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2\text{S} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$:
C, 54.31; H, 5.67; N, 7.04; S, 8.06%。

4.13.2.8 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-5-ヒドロキシメ
4₁₁-3,4-イソプロピルピリジンジオキシ-2-メチルテトラヒドロ
ラン-2-イル]-2-チオウラシル [26a] [23a] [22a] (1.03g,
4.50mmol と α -ブチルピリジンジオキシ-2-メチル (ジメチル- d_6 スルホキシド) から
調整), チオ尿素 (2.39g, 31.5 mmol), および 1 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (31.5ml) 溶液の混合物を2時間攪拌した。方法Aに従って後
処理をした後、カラムクロマトグラフィー (20:1 から 15:1 クロロホルム
- CH_3OH) を行なった [26a] (268mg, [22a] を基準にして 20%)

を黄色の泡沫として得た。R_f = 0.60 (5=1 クロロホルム - CH₃OH);
¹H NMR (C₅D₅N) δ 1.95 (s, CH₃), 1.42 と 1.66 (s, イソプロピルジ
 ンCH₃), 3.90 (dd, J = 5.0, 11.0 Hz, H_aH_b(OH)), 4.07 (dd, J = 4.0,
 11.0 Hz, H_aH_bCOH), 4.59 (ddd, J = 4.0, 4.0, 5.0 Hz, H₅), 4.99
 (dd, J = 4.0, 6.0 Hz, H₄), 5.27 (d, J = 6.0 Hz, H₃), 8.29 (s, =CH);
 UV λ_{max} (CH₃OH) 214 nm (ε 9540), 275 (12850), 290 (11920),
 λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 223 nm (ε 11880), 261 (11680), 292
 (6800)。分析値: M/z, 314.0930。C₁₃H₁₈N₂O₅S としての計算
 値: M, 314.0936。

4.13.2.9 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-
3,4-イソプロピルジエンジオキシ-2-ペンチルテトラヒドロフラン-
2-イル]-2-チオウラシル [26b] [23b] ([22b] (577 mg, 2.03
 mmol), α-ブトキシ-βス(ジメチルアミ)メタン (3 ml) から調整),
 チオ尿素 (1.08 g, 14.2 mmol), および 2.0 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH
 (7 ml) 溶液の混合物を 2 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行
 った後、カラムクロマトグラフィー (30:1 から 20:1 クロロホルム -
 CH₃OH) を行って [26b] (88.1 mg, [22b] を基準にして 12%) を泡沫
 として得た。R_f = 0.62 (5=1 クロロホルム - CH₃OH); ¹H NMR
 (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 0.80 (t, J = 6.5 Hz, CH₃), 1.0-1.8
 (m, CH₂), 1.25 と 1.45 (s, イソプロピルジエン CH₃), 3.91 (m, H₅),
 4.50 (dd, J = 4.5, 6.0 Hz, H₄), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, H₃), 7.40 (s, =CH),
 CH₂OH の吸収は、H₂O の吸収に重なった; UV λ_{max} (CH₃OH) 214
 nm (ε 9430), 276 (13690), 289 (12700), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH)
 232 nm (ε 13400), 261 (16840), 303 (8480)。分析値: C, 53.19;
 H, 6.90; N, 7.50%。C₁₇H₂₆O₅N₂S · H₂O としての計算値: C, 52.56;
 H, 7.26; N, 7.21%。

4.13.2.10 5-[(2S*, 3S*, 4S*)-5,5-ジヒドロキシメチル-
4-イソプロピルジエンジオキソテトラヒドロフラン-2-イル]-
2-チオウラシル [34] [31] (337 mg, 0.84 mmol), チオ尿素 (447 mg,

5.88 mmol), および 1 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (6 ml) 溶液の混合物を 3 時間攪拌した。方法 B に従って後処理を行った。固体を得た。これを TLC 分取 (5=1 クロロホルム - CH_3OH) により [34] (160 mg, 63%) を白色の泡沫として得た。R_f = 0.39 (5=1 クロロホルム - CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキシド) δ 1.24 と 1.46 (s, イソプロピルジーン CH_3), 3.50 (d-様, $J = 7.5 \text{ Hz}$, CH_2OH), 4.67 (m, H_2 , H_3 , および H_4), 5.5 - 8.0 (br, NH と OH), 7.56 (s, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキシド) δ 25.11, 26.84, 60.42, 63.07, 79.80, 82.85, 84.25, 87.23, 127.89, 140.77, 160.68; UV λ_{max} (CH_3OH) 276 nm (ϵ 12770), 297 (11540), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 213 nm (ϵ 11320), 265 (9060), 292 (7320)。分析値: M/E , 330.0890。 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$ としての計算値: M , 330.0884。

4.13.2.11 5-[(2R*, 3R*, 4R*, 5R*)-2,5-ジヒドロキ
シメチル-3,4-イソプロピルジーンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]-
2-チオウラシル [40] [39] (220 mg, 0.57 mmol), チオ尿素
(303 mg, 3.99 mmol), および 1 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (5 ml)
溶液の混合物を 3 時間攪拌した。方法 B に従って後処理をし、この
TLC 分取 (5=1 クロロホルム - CH_3OH) により [40] (93.0 mg,
51%) を白色の泡沫として得た。R_f = 0.50 (5=1 クロロホルム -
 CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキシド) δ 1.26 と 1.48 (s,
イソプロピルジーン CH_3), 3.3 - 3.8 (br, OH), 3.52 (d-様, $J = 7.5 \text{ Hz}$,
 CH_2OH), 4.56 - 4.88 (m, H_3 , H_4 , および H_5), 7.52 (s, =CH); UV
 λ_{max} (CH_3OH) 214 nm (ϵ 8780), 276 (11350), 293 (10040),
 λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 223 nm (ϵ 12910), 264 (8430), 289
(7080)。分析値: C, 44.63; H, 5.54; N, 8.00%。 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$ と
しての計算値: C, 45.08; H, 5.24; N, 8.09%。

4.13.2.12 5-[(2S*, 3R*, 4S*, 5R*)-2,5-ジメチル-5-
ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピルジーンジオキシテトラヒドロフラ
ン-2-イル]-2-チオウラシル [48a] [45a] (621 mg, 2.09

mmol), 4-尿素 (1.11g, 14.6 mmol), および 1 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (14ml) 溶液の混合物を 5 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行なった。残渣を TLC 分取 (8:1 クロロホルム - CH_3OH) に供し [48a] (426 mg, 61%) を得た。Mp $90-95^\circ\text{C}$ (CH_3OH); $R_f = 0.67$ (5:1 クロロホルム - CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 1.20 と 1.30 (s, CH_3), 1.30 と 1.50 (s, イリゴロピリジン CH_3), 3.22 (m, CH_2OH), 4.46 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, H_3), 4.83 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, H_4), 4.96 (t-様, $J = 4.2 \text{ Hz}$, OH), 7.49 (s, =CH), 12.16 と 12.34 (br, NH); ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 1.42 と 1.70 (s, イリゴロピリジン CH_3), 1.70 と 1.84 (s, CH_3), 3.72 (br s, CH_2OH), 4.77 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, H_3), 5.37 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, H_4), 8.41 (s, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 19.47, 24.59, 24.41, 25.59, 66.18, 83.00, 83.12, 84.89, 111.36, 122.89, 137.78, 160.25, 175.13; UV λ_{max} (CH_3OH) 215 nm (ϵ 12560), 276 (16180), 290 (14820), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 223 nm (ϵ 14860), 261 (14270), 292 (8650)。分析値: C, 51.02; H, 6.24; N, 8.67; S, 9.60%。 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$ と 179 計算値: C, 51.21; H, 6.14; N, 8.53; S, 9.76%。

4.13.2.13 5 - [(2S*, 3R*, 4S*, 5R*) - 2,5-ジ"ペ"ニ"ル"5-ヒドロキシメチル-3,4-イリゴロピリジンジ"オ"キ"シ"テ"ラ"ヒ"ド"ロ"ラ"ン"2-イル] - 2-チ"ラ"ニ"ル" [48b] [45b] (1.23g, 2.80 mmol), 4-尿素 (1.49g, 19.6 mmol), および 1 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (20ml) 溶液の混合物を攪拌した。5 時間後、方法 A に従って後処理を行なった。粗生成物を TLC 分取 (10:1 クロロホルム - CH_3OH) に供し [48b] (798 mg, 64%) を得た。Mp $207-210^\circ\text{C}$ (CH_3OH); $R_f = 0.47$ (10:1 クロロホルム - CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.84 (m, CH_3), 1.1-1.7 (m, CH_2 , 14H), 1.44 と 1.74 (s, イリゴロピリジン CH_3), 2.1-2.3 (m, CH_2 , 2H), 3.73 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, HaHb COH), 3.94 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, HaHb COH), 4.81 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H_3), 5.37 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H_4), 8.51 (s, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 13.82, 22.06, 23.12, 24.41, 25.35, 32.18, 31.71, 63.59, 83.36, 84.95, 85.71,

86.36, 111.24, 120.77, 138.77, 160.13, 175.18; UV λ_{\max} (CH₃OH) 215 nm (ϵ 12820), 276 (16450), 290 (sh, 15290), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 227 nm (ϵ 9570), 261 (10640), 305 (6030)。分析値: C, 59.03; H, 8.06; N, 5.93%。C₂₂H₃₆O₅N₂S · 0.5H₂O として計算値: C, 58.76; H, 8.29; N, 6.23%。

4.13.2.14 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3-ヒドロキシメチル-イソプロピルジメチル
 オキシテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル [58a]
 [53a] (500 mg, 1.21 mmol), チチ素 (645 mg, 8.47 mmol), および 0.94 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (9 ml) 溶液の混合物を 3 時間攪拌した。方法 B に従って後処理を行い、粗生成物を得た。これを TLC 分取 (10:1 70:30 トルエン - CH₃OH) に供し [58a] (333 mg, 62%) を得た。Mp 208 - 210°C (アセトン - ヘキサン); R_f = 0.27 (10:1 70:30 トルエン - CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 0.06 (s, t-(CH₃)₂Si), 0.84 (s, t-(CH₃)₂Si), 1.34 と 1.51 (s, イソプロピル CH₃), 3.30 (br, OH), 3.4 - 3.7 (m, CH₂OH と CH₂OSi), 4.00 (m, H₅), 4.51 (d, J = 3.0 Hz, H₄), 4.82 (s, H₂), 7.34 (s, =CH), 12.30 (br, NH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 17.74, 25.49, 26.90, 28.25, 60.95, 61.65, 80.21, 82.91, 83.14, 91.65, 113.26, 113.61, 138.22, 159.52, 174.61; UV λ_{\max} (CH₃OH) 216 nm (ϵ 9160), 275 (11800), 299 (11200), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 224 nm (ϵ 9990), 262 (9110), 296 (6780)。分析値: C, 50.74; H, 7.55; N, 6.53%。C₁₉H₃₂O₆N₂SSi · 0.5H₂O: C, 50.30; H, 7.33; N, 6.18%。

4.13.2.15 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピルジメチルオキシテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル [58b] [53b] (200 mg, 0.707 mmol), チチ素 (377 mg, 4.95 mmol), および 0.92 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (5.4 ml) 溶液の混合物を 3 時間攪拌した。方法 B で後処理し、ついで

TLC 分取 (4 = 1 700本ル4-CH₃OH) を行つた [58b] (155mg, 70%) を得た。Mp 142-144°C (CH₃OH); R_f = 0.62 (5 = 1 700本ル4-CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 1.14 (s, CH₃), 1.32 と 1.50 (s, イソプロピルチン CH₃), 3.56 (d-様, J = 4.0Hz, CH₂OH), 3.96 (m, H₅), 4.31 (d, J = 2.8Hz, H₄), 4.80 (s, H₂), 7.38 (s, =CH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 20.26, 27.07, 28.32, 61.47, 81.21, 82.91, 87.30, 89.36, 112.84, 114.74, 138.92, 159.82, 175.16; UV λ_{max} (CH₃OH) 215 nm (ε 12600), 275 (15800), 297 (14900), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 221 nm (ε 13700), 262 (12100), 298 (8110)。分析値: M/z, 314.0949。C₁₃H₁₈O₅N₂S と 179 計算値: M, 314.0936。

7^a = ジン塩酸塩との反応 4.13.3.1 5-[(2S^{*}, 3S^{*}, 4R^{*}, 5R^{*})-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3,4-イソプロピルチンジオキシトトラヒドロフラン-2-イル]イソチミン [12a] 7^a = ジン塩酸塩 (1.11g, 11.8 mmol) を 1.69 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (7ml) に溶解した。その中に [7a] (436mg, 1.47 mmol) を加え、5時間攪拌した。方法Aに従って後処理をし、7^a でエーテルで洗浄して [12a] (334mg, 73%) を得た。Mp 242.0-243.1°C (C(CH₃OH)); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 1.10 (s, CH₃), 1.28 と 1.49 (s, イソプロピルチン CH₃), 3.67 (d, J = 3.0Hz, H₅), 4.51 (m, H₃), 4.68 (m, H₂ と H₄), 6.64 (br, NH₂), 7.66 (s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 227 nm (ε 5330), 290 (5370), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ε 7420), 296 (5940)。分析値: C, 54.16; H, 6.67; N, 13.30%。C₁₄H₂₁O₅N₃ と 179 計算値: C, 54.01; H, 6.80; N, 13.50%。

4.13.3.2 5-[(2S^{*}, 3S^{*}, 4R^{*}, 5R^{*})-5[(1R^{*})-ヒドロキシエチル]-3,4-イソプロピルチンジオキシトトラヒドロフラン-2-イル]イソチミン [12b] [7b] (952 mg, 3.36 mmol), 7^a = ジン塩酸塩 (2.54g, 26.9 mmol), および 2.69 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (10ml) 溶液の混合物を 5時間攪拌した。反応混合物を方法Aに従って、

7後処理をした後、粗生成物を酢酸エーテルで洗浄した。[12b] (665 mg, 67%) が得られた。Mp 219.8 - 220.9°C (CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 1.06 (d, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.27 & 1.48 (s, イソプロピル CH₃), 3.71 (m, H₅ & CH₂OH), 4.71 (m, H₃), 4.74 (m, H₂ & H₄), 6.66 (br, NH₂), 7.64 (s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 226 nm (ε 7240), 290 (7240), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 232 nm (ε 9120), 276 (6920)。分析値: C, 52.50; H, 6.50; N, 13.97%。C₁₃H₁₉O₅N₃ として計算値: C, 52.51; H, 6.44; N, 14.13%。

4.13.3.3 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-5-[(1R*)-ヒドロキシヘキシル]-3,4-イソプロピルピペリンジオキシトラーヒドロフラン-2-イル] イソチミン [12c] [7c] (428 mg, 1.26 mmol), γ-アミン塩酸塩 (951 mg, 10.1 mmol), および 1 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (10 ml) の混合物を5時間攪拌した。方法Aに従って後処理をし、石油エーテルで洗浄して [12c] (327 mg, 74%) を得た。Mp 212.0 - 213.9°C (CH₃OH); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 0.81 (t, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.2 - 1.8 (m, CH₂), 1.40 & 1.68 (s, イソプロピル CH₃), 4.18 (m, CH₂OH), 4.42 (t-様, J = 4.1 Hz, H₅), 5.06 (d, J = 4.2 Hz, H₂), 5.38 (m, H₃ & H₄), 8.04 (s, =CH), 8.10 (br, NH₂); UV λ_{max} (CH₃OH) 227 nm (ε 10720), 290 (10720), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ε 11480), 277 (9330)。分析値: C, 57.05; H, 7.50; N, 11.91%。C₁₇H₂₇O₅N₃ として計算値: C, 57.77; H, 7.70; N, 11.89%。

4.13.3.4 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-5-[(1R*)-ヒドロキシベンジル]-3,4-イソプロピルピペリンジオキシトラーヒドロフラン-2-イル] イソチミン [12d] [7d] (206 mg, 0.597 mmol), γ-アミン塩酸塩 (394 mg, 4.18 mmol), および 3.2 mol dm⁻³ (C₂H₅ONa の C₂H₅OH (1.5 ml)) の混合物を5時間攪拌した。方法Aに従って後処理を行なった。石油エーテルで粗生成物を洗浄して [12d] (44 mg, 21%) を得た。Mp 273.8 - 275.0°C (CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ

1.18 & 1.42 (s, 1 y 700 0 0 4 T' > CH₃), 4.10 (dd, J = 2.0, 4.0 Hz, H₅), 4.50 (d, J = 4.3 Hz, H₂), 4.90 (m, H₃ & H₄), 5.82 (dd, J = 2.0, 4.0 Hz, CH₂OH), 6.60 (br, NH₂), 7.30 (m, 6H₅), 7.64 (s, =CH), 11.00 (br, NH); UV λ_{max} (CH₃OH) 227 nm (ε 12310), 290 (13180), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ε 5490), 277 (4360)。分析値: C, 59.98; H, 6.05; N, 11.38%, C₁₈H₂₁O₅N₃ と 129 計算値: C, 60.18; H, 5.89; N, 11.69%。

4.13.3.5 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピルピペリンジエチル-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]イソチミン [20a] [15a] (705mg, 2.49 mmol), γ-アミン塩酸塩 (1.89g, 19.9 mmol), および 1.4 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (14ml) の混合物を 2 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行う。この酢酸エチルで洗浄して [20a] (434mg, 64%) を得た。Mp 252-254°C (CH₃OH); Bf = 0.44 (5=1 プロピル-CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 1.14 (s, CH₃), 1.27 & 1.50 (s, 1 y 700 0 0 4 T' > CH₃), 3.34 (br s, CH₂OH), 4.53 (d, J = 5.2 Hz, H₄), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, H₂), 4.85 (dd, J = 5.2, 6.0 Hz, H₃), 5.08 (br, OH), 6.82 (br, NH₂), 7.64 (s, =CH), 11.14 (br, NH); ¹³C NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 18.14, 25.31, 27.10, 67.70, 80.83, 83.29, 83.50, 84.72, 111.88, 112.56, 154.10, 156.09, 163.00; UV λ_{max} (CH₃OH) 225 nm (ε 13890), 289 (11210), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ε 10320), 276 (7930)。分析値: C, 52.60; H, 6.27; N, 13.85%。C₁₃H₁₉O₅N₃ と 129 計算値: C, 52.51; H, 6.44; N, 14.13%。

4.13.3.6 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピルピペリンジエチル-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]イソチミン [20b] [15b] (471mg, 1.39 mmol), γ-アミン塩酸塩 (1.06g, 11.1 mmol), および 0.93 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (12ml) の混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を方法 A に

従って後処理を行った。酢酸エチルで洗浄して [20b] (356 mg, 73%) を得た。Mp 228-230°C (CH₃OH); Rf = 0.51 (5=1700木ルウ - CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d6 スルホキニド) δ 0.88 (t, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.28 & 1.51 (s, 1700木ルウ J" CH₃), 1.1-1.7 (m, CH₂), 3.39 (br s, CH₂OH), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, H₄), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, H₂), 4.87 (t, J = 6.0 Hz, H₃), 5.14 (br, OH), 6.81 (br, NH₂), 7.64 (s, =CH); (C₅D₅N) δ 0.83 (t, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.2-2.1 (m, CH₂), 1.38 & 1.68 (s, 1700木ルウ J" CH₃), 3.85 (d, J = 11.5 Hz, HaHb(OH)), 4.01 (d, J = 11.5 Hz, HaHb(OH)), 4.99 (d, J = 5.5 Hz, H₄), 5.20 (d, J = 5.5 Hz, H₂), 5.59 (t, J = 5.5 Hz, H₃), 8.06 (s, =CH), 8.06 (br, NH₂); UV λ_{max} (CH₃OH) 227 nm (ε 9510), 290 (9540), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 216 nm (ε 9210), 233 (9750), 276 (9740)。分析値: C, 57.98; H, 7.78; N, 11.36%。C₁₇H₂₇O₅N₃ として計算値: C, 57.77; H, 7.70; N, 11.89%。

4.13.3.7 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-5-ヒドロキシ-4-ヒドロキシ-3,4-イソプロピリジンジオキシ-5-フェニルプロピル]イソチミン [20c] [15c] (537 mg, 1.56 mmol), 7^o P = ジン塩酸塩 (1.19 g, 12.5 mmol), および 0.78 mol dm⁻³ C₂H₅O Na^o (C₂H₅OH (16 ml)) の混合物を 2 時間攪拌した。酢酸エチルで洗浄して [20c] (436 mg, 78%) を得た。Mp 270-272°C (CH₃OH); Rf = 0.53 (5=1700木ルウ - CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d6 スルホキニド) δ 1.14 & 1.24 (s, 1700木ルウ J" CH₃), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, H₄), 5.01 (dd, J = 5.8, 6.0 Hz, H₃), 5.13 (d, J = 5.8 Hz, H₂), 6.75 (br, NH₂), 7.40 (m, 6H₅), 7.67 (s, =CH), 11.50 (br, NH), CH₂OH の吸収は H₂O の吸収に重なった; ¹³C NMR (ジメチル-d6 スルホキニド) δ 25.66, 27.21, 68.71, 82.89, 83.84, 89.40, 111.99, 112.35, 126.22, 126.54, 127.37, 140.02, 154.47, 156.77, 164.22; UV λ_{max} (CH₃OH) 226 nm (ε 12330), 289 (10390), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 211 nm (ε 15210), 234 (11940), 276 (9020)。分析値: C, 60.00; H, 5.88; N, 11.69%。C₁₈H₂₁O₅N₃ として計算値: C,

60.16; H, 5.89; N, 11.69%。

4.13.3.8 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピリデンジオキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]イソチミン[28a] 粗[23a]([22a](248mg, 1.09 mmol)とα-ブトキシ-ピス(ジメチルアミン)メタン(2ml)から調整), $\text{TP} = \text{ジン塩酸塩}$ (1.06g, 8.72 mmol), および 1.25 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (7ml) の混合物を2時間攪拌した。方法Aに従って後処理をし、ついで TLC 分取(5=1 クロロホルム - CH_3OH)を行って [28a] (53.4mg, [22a]を基準にして17%)を黄色の泡沫として得た。Rf = 0.40 (5=1 クロロホルム - CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 1.36 & 1.62 (s, イソプロピリデン CH_3), 1.91 (s, CH_3), 4.00 (d, $\text{J} = 5.2 \text{ Hz}$, CH_2OH), 4.54 (m, H_5), 5.01 (dd, $\text{J} = 4.1, 6.0 \text{ Hz}$, H_4), 5.39 (d, $\text{J} = 6.0 \text{ Hz}$, H_3), 8.04 (br, NH_2), 8.33 (s, =CH); UV λ_{max} (CH_3OH) 224 nm (ϵ 10400), 290 (8450), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 231 nm (ϵ 7710), 278 (5950)。分析値: M/Z , 297.1312。 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ としての計算値: M, 297.1325。

4.13.3.9 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピリデンジオキシ-2-ペンチルテトラヒドロフラン-2-イル]イソチミン[28b] 粗[23b]([22b](632mg, 2.23 mmol)とα-ブトキシ-ピス(ジメチルアミン)メタン(3ml)から調整), $\text{TP} = \text{ジン塩酸塩}$ (1.69g, 17.8 mmol), および 1 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (18ml) の混合物を2時間攪拌した。方法Aに従って後処理を行ひ、ついでカラムクロマトグラフィー(20:1 から10:1 クロロホルム - CH_3OH)を行って [28b] (31.6 mg, [22b]を基準にして4%)を黄色の泡沫として得た。Rf = 0.42 (5=1 クロロホルム - CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ (ジメチルアミン- d_6 スルホキシド) δ 0.77 (t, $\text{J} = 6.0 \text{ Hz}$, CH_3), 1.0 - 2.0 (m, CH_2), 1.22 & 1.42 (s, イソプロピリデン CH_3), 3.38 (d, $\text{J} = 2.7 \text{ Hz}$, CH_2OH), 3.82 (m, H_5), 4.43 (dd, $\text{J} = 2.0, 6.0 \text{ Hz}$, H_4), 4.81 (d, $\text{J} = 6.0 \text{ Hz}$, H_3), 6.98 (br, NH_2), 7.61 (s, =CH); UV λ_{max}

(CH₃OH) 225 nm (ϵ 5770), 292 (3680), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 230 nm (ϵ 6720), 278 (4770)。分析値: $\frac{M}{Z}$, 335.18426。C₁₇H₂₅O₄N₃ としての計算値: (M - H₂O), 335.18406。

4.13.3.10 5-[(2S*, 3S*, 4S*)-5,5-ジヒドロキシメチル-3,4-イソプロピロピリンジオキシトアラビドフラン-2-イル]-イソチシン [36] [31] (368 mg, 0.91 mmol), γ -アミン塩酸塩 (608 mg, 6.37 mmol), および 1.0 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (7 ml) の混合物を 5 時間攪拌した。方法 B に従って後処理をして黄色の固体を得た。これを TLC 分取 (3=1 クロロホルム-CH₃OH) に従って [36] (128 mg, 45%) を得た。Mp 245-247°C (CH₃OH); R_f = 0.39 (3=1 クロロホルム-CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 1.25 と 1.46 (s, イソプロピロピリン CH₃), 3.53 (m, CH₂OH), 4.0-5.0 (br, OH), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, H₄), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, H₂), 4.82 (t, J = 5.5 Hz, H₃), 6.85 (br, NH₂), 7.63 (s, =CH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 25.24, 27.16, 60.71, 64.01, 81.74, 83.09, 86.44, 111.44, 112.46, 154.41, 156.45, 163.18; UV λ_{\max} (CH₃OH) 227 nm (ϵ 5960), 290 (5720), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ϵ 10250), 277 (7770)。分析値: C, 49.54; H, 6.10; N, 13.40%。C₁₃H₁₉O₆N₃ としての計算値: C, 49.83; H, 6.11; N, 13.41%。

4.13.3.11 5-[(2S*, 3R*, 4S*, 5R*)-2,5-ジメチル-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピロピリンジオキシトアラビドフラン-2-イル]イソチシン [50a] [45a] (1.07 g, 3.60 mmol), γ -アミン塩酸塩 (2.74 g, 28.8 mmol), および 1 mol dm⁻³ C₂H₅ONa の C₂H₅OH (30 ml) の混合物を 5 時間攪拌した。方法 A に従って後処理を行う、ついで酢酸エチルで洗浄して [50a] を得た (878 mg, 77%)。Mp 255-257°C (CH₃OH); R_f = 0.43 (5=1 クロロホルム-CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 1.19 と 1.32 (s, CH₃), 1.32 と 1.49 (s, イソプロピロピリン CH₃), 3.18 (d-様, J = 4.8 Hz, CH₂OH), 4.48 (d, J = 6.3 Hz, H₃), 4.91 (d, J = 6.3 Hz, H₄), 6.46 (br, NH₂), 7.72 (s,

=CH), 10.90 (br, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキニド) δ 19.82, 24.94, 24.59, 25.71, 66.71, 83.24, 83.30, 83.42, 84.59, 111.30, 119.42, 156.01; UV λ_{max} (CH_3OH) 225 nm (ϵ 9930), 292 (8160), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 231 nm (ϵ 8750), 278 (6930). 分析値: C, 52.90; H, 6.75; N, 12.89%. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ とし ての計算値: C, 52.49; H, 6.92; N, 13.12%.

4.13.3.12 5-[(2S*, 3R*, 4S*, 5R*)-2,5-ジメチル-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピルピロリジンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]イソチシン [50b] [45b] (1.31g, 3.20 mmol), γ -アミニン塩酸塩 (2.43g, 25.6 mmol), および 1 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (25 ml) の混合物を撹拌した。5時間後、方法Aに従って後処理をし、ついで酢酸エチルで洗浄して [50b] (528mg, 39%) を得た。Mp 168-170°C (CH_3OH); R_f = 0.54 (5:1 プロポキシ- CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキニド) δ 0.86 (m, CH_3), 1.0-2.0 (m, CH_2), 1.26 と 1.46 (s, イソプロピル CH_3), 3.34 (m, CH_2OH), 4.49 (d, J = 6.2 Hz, H_3), 4.74 (br, OH), 4.87 (d, J = 6.2 Hz, H_4), 6.60 (br, NH_2), 7.62 (s, =CH), 11.10 (br, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (ジメチル- d_6 スルホキニド) δ 13.80, 22.02, 22.66, 23.13, 24.36, 25.42, 31.76, 32.11, 34.70, 63.58, 83.34, 85.01, 85.66, 85.95, 110.78, 116.83, 155.52; UV λ_{max} (CH_3OH) 225 nm (ϵ 7530), 292 (5810), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 231 nm (ϵ 5440), 279 (3980). 分析値: C, 61.28; H, 8.79; N, 9.39%. $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ とし ての計算値: C, 61.09; H, 8.86; N, 9.71%.

4.13.3.13 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3-メチル-5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピルピロリジンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル]イソチシン [60a] [53a] (500mg, 1.21 mmol), γ -アミニン塩酸塩 (809mg, 8.47 mmol), および 0.94 mol dm^{-3} $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (9ml) の混合物を3時間撹拌した。方法Bに従って後処理をした後、残渣をTLC分取(10:1

7クロロネル4 - CH₃OH) 1-供L [60a] (339 mg, 67%) を得た。Mp 231-233°C (CH₃OH - アセトン - ヘキサン); R_f = 0.25 (10=1 7クロロネル4 - CH₃OH); ¹H NMR (≡ × 411 - d₆ スルホキシド) δ 0.06 (s, t-C₄H₉(CH₃)₂Si), 0.85 (s, t-C₄H₉(CH₃)₂Si), 1.34 と 1.51 (s, 1,7-7クロロピリジン CH₃), 3.4 - 3.7 (m, CH₂OH と CH₂OSi), 3.97 (m, H₅), 4.54 (d, J = 3.0 Hz, H₄), 4.89 (s, H₂), 6.67 (br, NH₂), 7.59 (s, =CH), 11.00 (br, NH); ¹³C NMR (≡ × 411 - d₆ スルホキシド) δ 17.62, 25.37, 26.72, 28.31, 61.42, 81.03, 82.50, 82.73, 91.59, 108.92, 112.79, 128.29, 153.70, 155.18; UV λ_{max} (CH₃OH) 228 nm (ε 9500), 294 (8840), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ε 5090), 280 (3910)。分析値: C, 52.15; H, 7.67; N, 9.58%。C₁₉H₃₃O₆N₃Si · 0.5H₂O と 17 の計算値: C, 52.27; H, 7.85; N, 9.62%。

4.13.3.14 5 - [(2S*, 3S*, 4R*, 5R*) - 5 - エドロフィン
411 - 3,4 - 1,7-7クロロピリジンジオキシ-3-メチルピロピロ
ラン-2-イル]イソチミン [60b] [53b] (200 mg, 0.707 mmol),
 TP = ジン塩酸塩 (473 mg, 4.95 mmol), および 0.92 mol dm⁻³
 C₂H₅O Na の C₂H₅OH (5.4 ml) の混合物を 3時間攪拌した。方法Bに
 従って後処理を行なった。その後 TLC 分取 (4=1 7クロロネル4 - CH₃OH)
 を行なった [60b] (132 mg, 63%) を得た。Mp 178-180°C (CH₃OH);
 R_f = 0.45 (5=1 7クロロネル4 - CH₃OH); ¹H NMR (≡ × 411 - d₆ ス
 ルホキシド) δ 1.14 (s, CH₃), 1.34 と 1.51 (s, 1,7-7クロロピリジン CH₃),
 3.56 (d-様, J = 5.0 Hz, CH₂OH), 3.93 (m, H₅), 4.32 (d, J = 2.8 Hz,
 H₄), 4.88 (s, H₂), 6.80 (br, NH₂), 7.58 (s, =CH); ¹³C NMR (≡ ×
 411 - d₆ スルホキシド) δ 20.55, 27.23, 28.44, 61.72, 82.22, 82.50,
 87.37, 89.47, 110.76, 112.62, 152.83, 155.77, 162.22; UV λ_{max}
 (CH₃OH) 226 nm (ε 6830), 293 (6290), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH)
 233 nm (ε 11000), 280 (8690)。分析値: C, 50.11; H, 6.51;
 N, 13.30%。C₁₃H₁₉O₅N₃ · 0.8H₂O と 17 の計算値: C, 50.09;
 H, 6.66; N, 13.48%。

4.14 メチル性塩化水素を用いる 5-(5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピリデンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン C-ヌクレオシドの脱保護 一般的方法 他に記載した
 の限り、イソプロピリデン基の除去は下記の方法により行った。
 5-(5-ヒドロキシメチル-3,4-イソプロピリデンジオキシテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン C-ヌクレオシドと 10%メチル性塩化水素溶液の混合物を反応が完結 (TLC 分析) するまで室温で
 攪拌した。反応混合物を減圧下 (50-90 mm Hg) 濃縮して粗生成物を得
 た。これを C_2H_5OH で共沸した。得られた固体をエーテルまたは酢酸
 エチルで洗浄して生成物を得た。純品は再結晶をすることにより得た。

4.14.1 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-
 [(1R*)-ヒドロキシエチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル
 ((±)-5'-メチルソイドウリジン) [9b] [8b] (51.2 mg, 0.172
 mmol) の CH_3OH (2 ml) 溶液中に、10% HCl - CH_3OH (2 ml) 溶液を加え
 た。反応混合物を 10 分間攪拌した。常法に従って後処理を行った。
 [9b] (42.8 mg, 96%) を得た。Mp 237.2 - 239.1°C (含水 C_2H_5OH);
 1H NMR (ジメチル- d_6 スルホキニド) δ 1.06 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_3), 3.50
 (m, H_5 と $CHOH$), 4.0 (m, H_3 と H_4), 4.37 (d, $J = 6.0$ Hz, H_2), 7.70
 (d, $J = 6.0$ Hz, =CH), 10.87 (d, $J = 6.0$ Hz, NH), 11.08 (s, NH); UV
 λ_{max} (CH_3OH) 264 nm (ϵ 5620), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} HCl) 263 nm
 (ϵ 8130), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} NaOH) 287 nm (ϵ 8510)。分析値:
 C, 46.67; H, 5.39; N, 10.71%。 $C_{10}H_{14}O_6N_2$ としての計算値: C,
 46.51; H, 5.47; N, 10.85%。

4.14.2 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-
 (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]ウラ
 シル ((±)-5',5'-ジメチルソイドウリジン) [9a] [8a] (218
 mg, 0.699 mmol) の CH_3OH (4 ml) 溶液中に、10% HCl - CH_3OH (3 ml) 溶
 液を加え、10 分間攪拌した。常法に従って後処理を行った [9a] (185 mg,
 97%) を得た。Mp 221.4 - 224.8°C; 1H NMR (C_5D_5N) δ 1.53 と

1.57 (s, CH₃), 4.32 (dd, $J = 3.0, 5.0$ Hz, H₄), 4.34 (d, $J = 3.0$ Hz, H₅), 5.12 (dd, $J = 5.0, 6.0$ Hz, H₃), 5.25 (d, $J = 6.5$ Hz, H₂), 5.75 (br, OH & NH), 8.00 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 212 nm (ϵ 7940), 263 (6600), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 264 nm (ϵ 8310), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 218 nm (ϵ 8310), 287 (10960)。分析値: C, 48.42; H, 6.02; N, 10.11%。C₁₁H₁₆O₆N₂ として計算値: C, 48.52; H, 5.92; N, 10.29%。

4.14.3 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(1R*)-ヒドロキシヘキシル]テトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル (±)-5'-アソニルイソイダリジン [9c] [8c] (134 mg, 0.379 mmol) の CH₃OH (3 ml) 溶液に 10% HCl - CH₃OH (3 ml) 溶液を加えた。10分間攪拌した後、通常の後処理を行って [9c] (71 mg, 60%) を得た。Mp 193.3 - 197.7 °C; ¹H NMR (C₅D₅N) δ 0.81 (t, $J = 6.0$ Hz, CH₃), 1.10 - 1.90 (m, CH₂), 4.24 (m, CHOH), 4.54 (t, $J = 2.8$ Hz, H₅), 4.94 (dd, $J = 2.8, 4.3$ Hz, H₄), 5.15 (m, H₂ & H₃), 5.50 (br, OH & NH), 7.95 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 212 nm (ϵ 8510), 265 (6910), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 264 nm (ϵ 3540), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 217 nm (ϵ 10960), 286 (7240)。分析値: C, 53.38; H, 7.21; N, 8.78%。C₁₄H₂₂O₆N₂ として計算値: C, 53.49; H, 7.05; N, 8.91%。

4.14.4 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(1R*)-ヒドロキシベンジル]テトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル (±)-5'-アソニルイソイダリジン [9d] [8d] (39.0 mg, 0.108 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液中に 10% HCl - CH₃OH (1.5 ml) 溶液を加えた。反応混合物を5分間攪拌した後、後処理をして [9d] (36.3 mg, 100%) を得た (70% 収率)。¹H NMR (C₅D₅N) δ 4.90 (m, H₅ & HCOH), 5.24 (m, H₃ & H₄), 5.47 (d, $J = 4.0$ Hz, H₂), 7.20 - 7.50 (m, C₆H₅), 7.83 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 265 nm (ϵ 7410), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 264 nm (ϵ 7250), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 285 nm

(ϵ 9330)。分析値; C, 56.31; H, 5.23; N, 8.61%。C₁₅H₁₆O₆N₂ としての計算値: C, 56.25; H, 5.04; N, 8.75%。

4.14.5 5 - [(2S*, 3S*, 4S*, 5R*) - 3,4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - ウラシル ((±) - 4' - メチルソリドゥリジン) [17a] [16a]
 (14.0 mg, 0.0392 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液に、10% HCl - CH₃OH (1 ml) 溶液を加えた。15分後、後処理を行って [17a] (11.6 mg, 100%) を得た。Mp 226 - 228°C (CH₃OH); R_f = 0.37 (3=1 フロロホルム - CH₃OH); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 1.72 (s, CH₃), 3.90 (d, J = 11.5 Hz, HaHbCOH), 4.08 (d, J = 11.5 Hz, HaHb(OH)), 4.87 (m, H₄), 5.26 (m, H₂ & H₃), 6.32 (br, OH), 7.98 (s, =CH), 12.50 & 13.20 (br, NH); UV λ_{max} (CH₃OH) 264 nm (ϵ 7760), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 264 nm (ϵ 7510), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 286 nm (ϵ 7540)。分析値: M/z, 258.0855。C₁₀H₁₄O₆N₂ としての計算値: M, 258.0852。

4.14.6 5 - [(2S*, 3S*, 4S*, 5R*) - 3,4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 5 - ノンメチルテトラヒドロフラン - 2 - イル] ウラシル ((±) - 4' - ノンメチルソリドゥリジン) [17b] [16b] (16.0 mg, 0.0452 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液に、10% HCl - CH₃OH (1 ml) 溶液を加え、10分間攪拌した。後処理を行って [17b] (15.7 mg, 100%) を得た。Mp 205 - 209°C (CH₃OH); R_f = 0.60 (3=1 フロロホルム - CH₃OH); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 0.84 (t, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.2 - 2.3 (m, CH₂), 3.98 (d, J = 11.8 Hz, HaHbCOH), 4.14 (d, J = 11.8 Hz, HaHb(OH)), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, H₄), 5.14 (d, J = 8.0 Hz, H₂), 5.34 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, H₃), 5.91 (br, OH), 7.89 (s, =CH), 12.50 & 13.20 (br, NH); UV λ_{max} (CH₃OH) 264 nm (ϵ 9530), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 264 nm (ϵ 9210), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 287 nm (ϵ 8390)。分析値: C, 50.54; H, 6.68; N, 7.68%。C₁₄H₂₂O₆N₂ · H₂O としての計算値: C, 50.59; H, 7.28; N, 8.43%。

4.14.7 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル ((±)-4'-₂ニルソイドウリジン) [17c] [16c] (34.2 mg, 0.095 mmol) 9 CH₃OH (2 ml) 溶液中に 10% HCl - CH₃OH (2 ml) 溶液を加えた。15分攪拌後、後処理をして [17c] (32.0 mg, 100%) を得た。Mp 245 - 249 °C (CH₃OH); R_f = 0.55 (3:1 70:30 CH₃OH); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 4.07 (d, J = 11.9 Hz, HaHb(OH)), 4.17 (d, J = 11.9 Hz, HaHb(OH)), 5.28 (d, J = 5.2 Hz, H₄), 5.35 (d, J = 7.5 Hz, H₂), 5.62 (dd, J = 5.2, 7.5 Hz, H₃), 5.92 (br, OH), 7.2 - 8.0 (m, (6H₅), 8.08 (s, =CH), 13.30 (br, NH); UV λ_{max} (CH₃OH) 264 nm (ε 5380), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 263 nm (ε 8790), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 288 nm (ε 5150)³⁸⁾

4.14.8 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル ((±)-1'-メチルソイドウリジン) [25a] [24a] (16.9 mg, 0.128 mmol) 9 CH₃OH (1 ml) 溶液と 10% HCl - CH₃OH (1 ml) 9 溶液 9 混合物を 30分間攪拌した。通常 9 後処理をして [25a] (15.9 mg, 100%) を少し緑色の泡沫と 17 得た。R_f = 0.40 (3:1 70:30 CH₃OH); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 2.16 (s, CH₃), 4.22 (dd, J = 3.1, 11.2 Hz, HaHb(OH)), 4.38 (dd, J = 2.5, 11.2 Hz, HaHb(OH)), 4.61 (ddd, J = 2.5, 3.1, 7.5 Hz, H₅), 4.84 (dd, J = 4.7, 7.5 Hz, H₄), 5.00 (d, J = 7.5 Hz, H₃), 6.26 (br, OH), 8.52 (s, =CH), 12.42 と 12.96 (br, NH); UV λ_{max} (CH₃OH) 263 nm, λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 263 nm, λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 265 nm (sh), 289, 分子吸光係数は 9 化合物が 2 へん吸湿性であつたので測定できなかった。

4.14.9 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-ペンチルテトラヒドロフラン-2-イル]ウラシル ((±)-1'-ペンチルソイドウリジン) [25b] [24b] (30.0 mg, 0.0847 mmol) 9 CH₃OH (1 ml) 溶液中に 10% HCl - CH₃OH (1 ml) 溶液を

加えた。30分後通常の後処理をし、 τ で TLC 分取 (3=1 γ ロロホルム
 μ -CH₃OH) を行い、 τ [25b] (9.6 mg, 36%) を少し黄色の泡沫と
 して得た。R_f = 0.44 (3=1 γ ロロホルム-CH₃); ¹H NMR (C₅-D₅N) δ 0.80
 (s, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.1-2.0 (m, CH₂), 2.3-3.1 (m, CH₂, 2H), 4.36
 (m, CH₂OH), 4.58 (m, H₅), 4.84 (m, H₄), 5.00 (m, H₃), 8.62 (s, =CH);
 UV λ_{\max} (CH₃OH) 265 nm (ϵ 5960), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl)
 265 nm (ϵ 6610), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 266 nm (sh, ϵ 3260),
 289 (4840)。³⁸⁾

4.14.10 5-[(2S*, 3S*, 4S*)-3,4-ジヒドロキニ-5,5-
ジヒドロキニメチルテトラヒドロフラン-2-イル]ピラニル((±)-4'-
ヒドロキニメチルソリドリン) [33] [32] (50 mg, 0.175
 mmol) と 10% HCl-CH₃OH (1.5 ml) 溶液の混合物を10分間攪拌した。
 後処理をして [33] (38.3 mg, 89%) を白色の粉末として得た。Mp 76-
 79°C; ¹H NMR (シメチル-d₆ スルホキニド) δ 3.46 (d-様, J = 6.0
 Hz, CH₂OH), 4.33 (m, H₂, H₃, および H₄), 4.0-5.0 (br, OH), 7.43
 (d, J = 5.8 Hz, =CH), 10.87 (d, J = 5.8 Hz, NH), 11.05 (br s, NH);
¹³C NMR (シメチル-d₆ スルホキニド) δ 61.63, 63.88, 72.40, 74.06,
 78.33, 86.47, 110.59, 140.44, 150.91, 163.94; UV λ_{\max} (CH₃OH)
 264 nm (ϵ 6580), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 264 nm (ϵ 6090),
 λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 287 nm (ϵ 6780)。³⁸⁾

4.14.11 5-[(2S*, 3R*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキニ-2,5-
ジメチル-5-ヒドロキニメチルテトラヒドロフラン-2-イル]ピラ
ニル((±)-1',4'-ジメチルソリドリン) [47a] [46a]
 (313 mg, 0.911 mmol) の CH₃OH (2 ml) 溶液に 10% HCl-CH₃OH (3 ml)
 溶液を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。通常の後処理をして
 [47a] (274 mg, 100%) を得た。Mp 134-138°C (CH₃OH); R_f = 0.45
 (3=1 γ ロロホルム-CH₃OH); ¹H NMR (C₅-D₅N) δ 1.78 と 2.14 (s, CH₃),
 3.96 (s, CH₂OH), 4.87 (d, J = 5.5 Hz, H₃), 5.05 (d, J = 5.5 Hz, H₄),
 6.24 (br, OH), 8.48 (br s, =CH), 12.50 と 13.04 (br, NH); ¹³C NMR

(^3C \times 4 IV-d6 スルホキニド) δ 19.74, 23.46, 67.24, 72.11, 75.80, 82.23, 84.53, 117.80, 139.04, 151.60, 164.15; UV λ_{max} (CH₃OH) 265 nm (ϵ 6190), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 287 nm (ϵ 4760).
 分析値: C, 46.52; H, 5.87; N, 8.98%. C₁₁H₁₆O₆N₂·0.8H₂O として計算値: C, 46.08; H, 6.19; N, 9.77%。

4.14.12 5-[(2S*, 3R*, 4S*, 5R*) -3,4-ジヒドロキニ-2,5-ジペンチル-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-2-イル]-ウラニル (±)-1',4'-ジペンチルソリドワリジン [47b] [46b]
 (100 mg, 0.236 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液中に, 10% HCl - CH₃OH (3 ml) 溶液を加えた。1.5 時間攪拌後, 混合物を後処理して [47b] (82.5 mg, 91%) を得た。Mp 232-236 °C (CH₃OH); ¹H NMR (^3C \times 4 IV-d6 スルホキニド) δ 0.86 (m, CH₃), 1.0-2.1 (m, CH₂), 3.51 (br s, CH₂OH), 4.03 (m, H₃ と H₄), 4.81 (br, OH), 7.51 (m, =CH), 10.88 (m, NH), 11.00 (br s, NH); ¹³C NMR (^3C \times 4 IV-d6 スルホキニド) δ 13.93, 21.98, 22.40, 22.58, 31.62, 31.77, 32.35, 32.77, 63.93, 72.11, 76.65, 83.80, 85.65, 115.67, 138.98, 151.07, 163.94; UV λ_{max} (CH₃OH) 265 nm (ϵ 7240), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 265 nm (ϵ 2300), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 290 nm (ϵ 7200).³⁸⁾

4.14.13 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*) -3,4-ジヒドロキニ-2,5-ジヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-2-イル]-ウラニル (±)-2'-ヒドロキシメチルソリドワリジン [55a] [54a] (94 mg, 0.219 mmol) の CH₃OH (0.1 ml) 溶液に 10% HCl - CH₃OH (0.2 ml) 溶液を加えた。30 分後, 反応混合物を後処理して [55a] (57 mg, 95%) を白色の泥沫として得た。Mp 125-130 °C; R_f = 0.29 (10:10:1 クロロホルム-CH₃OH-水); ¹H NMR (^3C \times 4 IV-d6 スルホキニド) δ 3.28 (s, (OH)CH₂OH), 3.4-3.9 (m, H₄, H₅, および CH₂OH), 4.68 (s, H₂), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, =CH), 12.28 (d, J = 4.8 Hz, NH), 12.40 (br, NH); ¹³C NMR (^3C \times 4 IV-d6 スルホキニド) δ 60.56, 63.21, 70.58, 79.62, 80.42, 82.06, 110.75, 139.17, 150.96, 164.18;

UV λ_{\max} (CH₃OH) 267 nm (ϵ 5710), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 266 nm (ϵ 5140), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 285 nm (ϵ 3780).

4.14.14 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキニ-5-ヒドロキニメチル-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]ラニル((±)-2'-メチルソリドゥリジン) [55b] [54b] (30 mg, 0.101 mmol) を CH₃OH (0.5 ml) 溶液中に、10% HCl - CH₃OH (0.5 ml) 溶液を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。後処理をして [55b] (25 mg, 96%) を得た。Mp 138-142°C; R_f = 0.40 (2=1 フロントル - CH₃OH); ¹H NMR (メチル-d₆ スルホキニド) δ 0.99 (s, CH₃), 3.60 (m, H₄, H₅, および CH₂OH), 4.00 (br, OH), 4.68 (s, H₂), 7.60 (d, J = 5.0 Hz, =CH), 10.78 (d, J = 5.0 Hz, NH), 10.99 (br, NH); ¹³C NMR (メチル-d₆ スルホキニド) δ 20.95, 60.31, 73.57, 77.99, 81.31, 81.53, 112.13, 138.92, 150.90, 163.68; UV λ_{\max} (CH₃OH) 264 nm (ϵ 6420), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 263 nm (ϵ 8760), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 285 nm (ϵ 8020).³⁸⁾

4.14.15 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキニ-5-(1-ヒドロキニ-1-メチルエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-2-4オウラニル((±)-5',5'-ジメチル-2-4オウソリドゥリジン) [11a] [10a] (158 mg, 0.549 mmol) を 10% HCl - CH₃OH (5 ml) の溶液の混合物を10分間攪拌した。後処理を行って [11a] (135 mg, 97%) を白色の粉末として得た。Mp 109-115°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.58 と 1.60 (s, CH₃), 4.34 (d, J = 3.8 Hz, H₅), 4.96 (m, H₃ と H₄), 5.31 (d, J = 5.0 Hz, H₂), 5.70 (br, OH と NH), 8.19 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 214 nm (ϵ 5780), 276 (6660), 292 (5990), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 214 nm (ϵ 7560), 274 (8810), 289 (8890), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 222 nm (ϵ 7910), 263 (6670), 284 (5020).³⁸⁾

4.14.16 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキニ-5-[(1R*)-ヒドロキニエチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-2-4

オウラニル ((±)-5'-メチル-2-4-アゾリジン) [11b]

[10a] (52.1 mg, 0.155 mmol) の CH₃OH (2 ml) 溶液中に 10% HCl - CH₃OH (2 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 5 分間攪拌した後、後処理を行って [11b] (48.6 mg, 100%) をワックスとして得た。¹H NMR (C₅D₅N) δ 1.51 (d, J = 6.0 Hz, CH₃), 4.67 (m, H5 と HCOH), 4.96 (m, H₃ と H₄), 5.35 (d, J = 5.2 Hz, H₂), 6.0 (br, OH と NH), 8.16 (s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 215 nm (ε 6610), 277 (8350), 291 (7590), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 213 nm (ε 6080), 280 (4630), 295 (5630), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 221 nm (ε 11400), 264 (10200), 285 (7730)。³⁸⁾

4.14.17

5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(1R*)-ヒドロキシヘキシル]テトラヒドロフラン-2-イル]-2-4-オウラニル ((±)-5'-メチル-2-4-アゾリジン) [11c]

[10c] (62.8 mg, 0.170 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液に 10% HCl - CH₃OH (2 ml) 溶液を加えた。10 分間攪拌し、その後後処理を行って [11c] (32.5 mg, 58%) を得た。Mp 164-170°C; ¹H NMR (C₅D₅N) δ 0.81 (t, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.1 - 2.0 (m, CH₂), 4.30 (m, HCOH), 4.57 (t-様, J = 3.0 Hz, H5), 5.00 (m, H₃ と H₄), 5.35 (d, J = 5.2 Hz, H₂), 5.4 - 6.8 (br, OH と NH), 8.14 (s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 214 nm (ε 4310), 276 (5160), 291 (4670), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 215 nm (ε 7090), 276 (8230), 290 (8230), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 222 nm (ε 5300), 264 (4340), 285 (3420)。³⁸⁾

4.14.18

5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(1R*)-ヒドロキシベンジル]テトラヒドロフラン-2-イル]-2-4-オウラニル ((±)-5'-フェニル-2-4-アゾリジン) [11d]

[10d] (26.6 mg, 0.071 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液中に 10% HCl - CH₃OH (1 ml) 溶液を加えた。混合物を 10 分間攪拌した後、後処理をして [11d] (24.9 mg, 100%) を得た。Mp 126-130°C; ¹H NMR (シメクス 400-MHz スルホキシド) δ 3.95 (d-様, J = 3.1 Hz, H5), 4.46 (d,

$J = 3.0 \text{ Hz}$, H_4), $4.70 (m, H_3)$, $4.90 (m, H_2)$, $5.59 (d, J = 3.0 \text{ Hz}, H_{COH})$, $7.2 - 7.5 (m, 6 H_5)$, $7.44 (s, =CH)$; $UV \lambda_{max} (CH_3OH)$ $212 \text{ nm} (\epsilon 4380)$, $277 (3620)$, $290 (3240)$, $\lambda_{max} (0.1 \text{ mol dm}^{-3} HCl)$ $275 \text{ nm} (\epsilon 6900)$, $290 (6440)$, $\lambda_{max} (0.1 \text{ mol dm}^{-3} NaOH)$ $264 \text{ nm} (\epsilon 6510)$, $285 (5030)$.³⁸⁾

4.14.19 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキニ-

5-ヒドロキシメチル-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-キオウラニル((±)-4'-メチル-2-キオウイドリジン) [19a]

[18a] (22.1 mg, 0.0704 mmol) の CH_3OH (1.5 ml) 溶液に 10% $HCl - CH_3OH$ (1.5 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 20 分間攪拌した。通常の後処理をして [19a] (18.4 mg, 95%) を得た。Mp $157 - 162^\circ C$ (CH_3OH); $R_f = 0.55$ (3:1 クロロホルム - CH_3OH); $^1H NMR (C_5D_5N)$ δ $1.69 (s, CH_3)$, $3.93 (d, J = 11.5 \text{ Hz}, H_a H_b COH)$, $4.07 (d, J = 11.5 \text{ Hz}, H_a H_b COH)$, $4.88 (d, J = 5.5 \text{ Hz}, H_4)$, $5.10 (t, J = 5.5 \text{ Hz}, H_3)$, $5.35 (d, J = 5.5 \text{ Hz}, H_2)$, $8.16 (s, =CH)$; $UV \lambda_{max} (CH_3OH)$ $215 \text{ nm} (\epsilon 10920)$, $276 (15550)$, $291 (14070)$, $\lambda_{max} (0.1 \text{ mol dm}^{-3} HCl)$ $214 \text{ nm} (\epsilon 13150)$, $276 - 290$ (平, 15570), $\lambda_{max} (0.1 \text{ mol dm}^{-3} NaOH)$ $223 \text{ nm} (\epsilon 12640)$, $264 (11240)$, $286 (8570)$ 。分析値: M/z , 274.0613 。 $C_{10}H_{14}O_5N_2$ と 12 の計算値: M , 274.0623 。

4.14.20 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキニ-

5-ヒドロキシメチル-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-キオウラニル((±)-4'-メチル-2-キオウイドリジン) [19b]

[18b] (17.7 mg, 0.048 mmol) の CH_3OH (1.5 ml) 溶液に 10% $HCl - CH_3OH$ (1.5 ml) 溶液を加えた。30 分攪拌後、反応混合物を後処理して [19b] (16.9 mg, 100%) を得た。Mp $203 - 205^\circ C$ (CH_3OH); $R_f = 0.74$ (3:1 クロロホルム - CH_3OH); $^1H NMR (C_5D_5N)$ δ $0.81 (t, J = 6.0 \text{ Hz}, CH_3)$, $1.2 - 2.0 (m, CH_2)$, $3.96 (d, J = 11.8 \text{ Hz}, H_a H_b COH)$, $4.12 (d, J = 11.8 \text{ Hz}, H_a H_b COH)$, $4.87 (br s, H_4)$, $5.20 (m, H_2 \text{ と } H_3)$, $6.0 (br, OH)$, 8.02

(S, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 215 nm (ϵ 13320), 276 (18690), 291 (16950), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 214 nm (ϵ 14310), 275-290 (平, 16500), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 223 nm (ϵ 13790), 264 (12100), 286 (9340)。³⁸⁾

4.14.21 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキニ-5-ヒドロキシメチル-5-フェニルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-オウラニル((±)-4'-フェニル-2-オキソインドール-1-イル) [19c]
 [18c] (106 mg, 0.282 mmol) と 9:1 CF₃COOH-H₂O (4 ml) の混合物を10分間攪拌した。通常の後処理として [19c] (84.1 mg, 89%) を得た。Mp 249-250°C (CH₃OH); R_f = 0.70 (3:1 クロロホルム-CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 3.34 (m, CH₂OH), 4.57 (m, H₃), 5.10 (m, H₂ & H₄), 7.30 (m, C₆H₅), 7.66 (d, J = 5.5 Hz, =CH), 12.43 (d, J = 5.5 Hz, NH), 12.57 (br s, NH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 276 nm (ϵ 16620), 290 (14970), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 276 nm (ϵ 13620), 289 (13790), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 216 nm (ϵ 19540), 264 (13910), 289 (13790)。分析値: C, 52.75; H, 4.70; N, 8.12; S, 9.68%。C₁₅H₁₆O₅N₂S として計算値: C, 53.36; H, 4.80; N, 8.33; S, 9.53%。

4.14.22 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキニ-5-ヒドロキシメチル-2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-オウラニル((±)-1'-メチル-2-オキソインドール-1-イル) [27a]
 [26a] (54.7 mg, 0.175 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液に、10% HCl-CH₃OH (1 ml) 溶液を加えた。30分攪拌後、混合物を後処理して [27a] (50.3 mg, 100%) を黄色の泥沫として得た。R_f = 0.60 (3:1 クロロホルム-CH₃OH); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 2.16 (s, CH₃), 4.21 (dd, J = 2.0, 11.9 Hz, H_aH_b(OH)), 4.38 (dd, J = 3.1, 11.9 Hz, H_aH_b(OH)), 4.60 (ddd, J = 2.0, 3.1, 6.1 Hz, H₅), 4.82 (dd, J = 4.6, 6.1 Hz, H₄), 4.96 (d, J = 6.1 Hz, H₃), 6.0-6.9 (br, OH & NH), 8.71 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 215 nm (ϵ 10940), 276 (14430), 290 (13270), λ_{\max}

(0.1 mol dm⁻³ HCl) 215 nm (ϵ 11000), 275 (14330), 290 (sh, 13320), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 221 nm (sh, ϵ 12680), 262 (12310), 295 (sh, 6620).³⁸⁾

4.14.23 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-ペンチルトロヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル((±)-1'-ペンチル-2-チオソイドウリジン)
[27b] [26b] (52.6 mg, 0.142 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液に 10% HCl-CH₃OH (1 ml) 溶液を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、その後処理を行って [27b] (41.6 mg, 89%) を黄色の泡沫として得た。
 $R_f = 0.72$ (3=1 クロロホルム-CH₃OH); ¹H NMR (C₅D₅N) δ 0.76 (t, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.0-1.9 (m, CH₂), 2.2-3.1 (m, CH₂, 2H), 4.27 (dd, $J = 2.2, 11.9$ Hz, HaHb(OH)), 4.44 (dd, $J = 2.3, 11.9$ Hz, HaHb(OH)), 4.56 (ddd, $J = 2.2, 2.3, 7.0$ Hz, H5), 4.86 (dd, $J = 5.0, 7.0$ Hz, H4), 4.95 (d, $J = 5.0$ Hz, H3), 6.0-7.2 (br, OH & NH), 8.78 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 215 nm (ϵ 10910), 277 (14540), 291 (13190), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 213 nm (sh, ϵ 7280), 273 (8440), 295 (sh, ϵ 6160), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 220 nm (sh, ϵ 9340), 262 (9420), 297 (sh, 4590)。分子量: m/z, 330.1244。C₁₄H₂₂O₅N₂S と 17 の計算値: M, 330.1249。

4.14.24 5-[(2S*, 3S*, 4S*)-3,4-ジヒドロキシ-5,5-ジヒドロキシメチルトロヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル((±)-4'-ヒドロキシメチル-2-チオソイドウリジン) [35]
 [34] (35.8 mg, 0.119 mmol) と 10% HCl-CH₃OH (1 ml) 溶液の混合物を 10 分間攪拌した。後処理をして [35] (32.3 mg, 90%) を得た。
 Mp 84-87°C; ¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 3.48 (d-様, $J = 5.9$ Hz, CH₂OH), 4.06 (m, H₃), 4.61 (m, H₂ & H₄), 4.3-5.0 (br, OH), 7.52 (d, $J = 5.9$ Hz, =CH), 11.84 (d, $J = 5.9$ Hz, NH); 11.98 (br s, NH); ¹³C NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 61.68, 63.94, 72.45, 74.09, 78.41, 86.51, 110.62, 140.43, 150.92, 163.95; UV λ_{\max} (CH₃OH)

213 nm (ϵ 14110), 275 (15840), 296 (sh, ϵ 13120), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 214 nm (ϵ 13500), 273 (13500), 292 (sh, 12080), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 265 nm (ϵ 13620), 285 (12920).³⁸⁾

4.14.25

5-[(2R*, 3R*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-

2,5-ジヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウ
ラシル((±)-1'-ヒドロキシメチル-2-チオソリジン)

[41] [40] (50 mg, 0.156 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液に 10% HCl-CH₃OH (0.5 ml) 溶液を加えた。10分攪拌後、混合物を常法に従って後処理をし [41] (39 mg, 87%) を白色の粉末として得た。Mp 130-135°C; ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 3.49 (d-様, J = 6.5 Hz, CH₂OH), 3.9-4.3 (m, H₃, H₄, H₅, および OH), 7.53 (m, =CH), 12.30 (br, NH), 12.44 (br s, NH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 213 nm (ϵ 12360), 275 (12540), 299 (sh, 10300), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 213 nm (ϵ 13820), 274 (13340), 297 (sh, 11200), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 265 nm (ϵ 12580), 284 (10440).³⁸⁾

4.14.26

5-[(2S*, 3R*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-2,5-

ジメチル-5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウ
ラシル((±)-1',4'-ジメチル-2-チオソリジン) [49a]

[48a] (229 mg, 0.670 mmol) の CH₃OH (2 ml) 溶液中に 10% HCl-CH₃OH (3 ml) 溶液を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、その後処理を行うと [49a] (192 mg, 98%) を得た。Mp 182-186°C (CH₃OH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.75 & 2.13 (s, CH₃), 3.98 (s, CH₂OH), 4.86 (d, J = 5.2 Hz, H₃), 4.97 (d, J = 5.2 Hz, H₄), 6.50 (br, OH), δ .65 (s, =CH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 19.59, 22.88, 66.42, 71.24, 75.06, 81.95, 84.30, 123.01, 138.83, 160.89, 175.01; UV λ_{\max} (CH₃OH) 216 nm (ϵ 13430), 277 (18980), 290 (17230), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 216 nm (ϵ 12870), 277 (16560), 285 (16370), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 222 nm (ϵ 15860), 262 (14800), 290 (9650)。分析

値: C, 45.76; H, 5.74; N, 9.47; S, 10.86%. $C_{11}H_{11}O_5N_2S$ と
 2 の計算値: C, 45.83; H, 5.59; N, 9.72; S, 11.12%。

4.14.27 5-[(2S*, 3R*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシー
2,5-ジペンチル-5-ヒドロキシメチルトラヒドロフラン-2-
イル]-2-チオウラシル((±)-1',4'-ジペンチル-2-チオソリジン)
[49b] [48b] (404 mg, 0.910 mmol) の CH_3OH (3 ml) 溶液の
 中に 10% HCl + CH_3OH (3 ml) 溶液を加えた。混合物を 1 時間攪拌後、
 通常の方法で後処理をして [49b] (392 mg, 100%) を得た。Mp 105-
 110°C (CH_3OH); 1H NMR (ジメチル- d_6 スルホキシド) δ 0.84 (m, CH_3),
 1.0-2.1 (m, CH_2), 3.34 (m, CH_2OH), 3.8-5.0 (br, OH), 4.04 (m, H_3 と H_4),
 7.57 (m, =CH), 12.26 (m, NH), 12.35 (br s, NH); ^{13}C NMR (ジメチル- d_6
 スルホキシド) δ 13.73, 21.99, 22.50, 31.71, 32.37, 63.71, 71.89, 76.25,
 83.89, 85.78, 121.27, 138.93, 160.73, 174.68; UV λ_{max} (CH_3OH) 215 nm
 (ϵ 9330), 277 (13170), 290 (sh, 11690), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3} HCl)
 217 nm (ϵ 6280), 275 (9980), 289 (9460), λ_{max} (0.1 mol dm^{-3}
 NaOH) 225 nm (ϵ 10110), 262 (10790)。³⁸⁾

4.14.28 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシー
3,5-ジヒドロキシメチルトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオ
ウラシル((±)-2'-ヒドロキシメチル-2-チオソリジン)
[59a] [58a] (237 mg, 0.534 mmol) のメタノール (2.8 ml) 溶液
 中に 10% HCl - CH_3OH (5 ml) 溶液を加えた。30 分攪拌後、反応混合
 物を常法に従って後処理を行って [59a] (148 mg, 96%) を得た。Mp
 140-145°C; Rf = 0.48 (10:10:1 クロロホルム - CH_3OH - 水); 1H
 NMR (ジメチル- d_6 スルホキシド) δ 3.27 (s, (OH) CH_2OH), 3.4-
 3.7 (m, H_4 と H_5), 3.64 (d, J = 8.0 Hz, $H_aH_b(OH)$), 3.85 (d, J = 8.0 Hz,
 H_aH_bCOH), 4.25 (br, OH), 4.68 (s, H_2), 7.50 (d, J = 5.5 Hz, =CH),
 12.26 (d, J = 5.5 Hz, NH), 12.38 (br, NH); ^{13}C NMR (ジメチル- d_6 スル
 ホキシド) δ 60.54, 62.70, 70.17, 79.88, 80.16, 82.05, 116.58,
 138.54, 160.90, 174.63; UV λ_{max} (CH_3OH) 215 nm (ϵ 9080),

277 (11700), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 215 nm (ϵ 9400), 276 (11000), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 220 nm (ϵ 11700), 264 (9060).
 分析値: C, 37.22; H, 5.06; N, 7.42%. C₁₀H₁₄O₆N₂S · 2.3H₂O としての計算値: C, 36.21; H, 5.64; N, 8.45%。

4.14.29 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チオウラシル((±)-2'-メチル-2-チオソリジン) [59b]

[58b] (194 mg, 0.618 mmol) の CH₃OH (3 ml) 溶液中に 10% HCl - CH₃OH (5 ml) 溶液を加えた。混合物を 30 分攪拌後、後処理を行い、7 [59b] (164 mg, 97%) を得た。Mp 132-136°C (CH₃OH - エーテル); R_f = 0.61 (2=1 のシリカゲル - CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 0.98 (s, CH₃), 3.6 (m, H₄, H₅, および CH₂OH), 4.22 (br, OH), 4.70 (s, H₂), 7.68 (d, $J = 5.5$ Hz, =CH), 12.26 (d, $J = 5.5$ Hz, NH), 12.38 (br, NH); ¹³C NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 20.87, 60.18, 73.46, 78.06, 81.05, 81.59, 117.70, 138.51, 160.53, 174.75; UV λ_{\max} (CH₃OH) 215 nm (ϵ 9470), 276 (11600), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 215 nm (ϵ 10200), 275 (11000), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 220 nm (ϵ 17300), 263 (14500)。分析値: C, 40.81; H, 5.19; N, 9.44; S, 10.58%。C₁₀H₁₄O₅N₂S · 1.1H₂O としての計算値: C, 40.84; H, 5.55; N, 9.53; S, 10.90%。

4.14.30 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]イソシトシン塩酸塩 ((±)-5',5'-ジメチルソリジンイリジン塩酸塩)

[13a] [12a] (35.2 mg, 0.113 mmol) の CH₃OH (2 ml) 懸濁液中に 10% HCl - CH₃OH (1 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 10 分間攪拌し、通常の後処理をして [13a] (40.1 mg, 100%) を得た。¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 1.14 (s, CH₃), 3.52 (d, $J = 4.1$ Hz, H₅), 3.97 (m, H₃ と H₄), 4.49 (d, $J = 5.0$ Hz, H₂), 4.6-6.4 (br, OH), 7.91 (s, =CH), 8.53 (br, NH₂); UV λ_{\max} (CH₃OH) 223 nm (ϵ

10500), 265(7160), 290(3910), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 221 nm (ϵ 8950), 262(6890), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ϵ 8670), 276(6870)。³⁸⁾

4.14.31 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(1R*)-ヒドロキシエチル]テトラヒドロフラン-2-イル]イリシトシン塩酸塩 (±)-5'-メチルアソイドイリシチン塩酸塩 [13b]

[12b] (57.4 mg, 0.193 mmol) の CH₃OH (2 ml) 懸濁液中に 10% HCl-CH₃OH (2 ml) 溶液を加えた。10分攪拌後、混合物を後処理して [13b] (53.1 mg, 94%) を得た。Mp 198.0-202.0°C; ¹H NMR (CD₃N) δ 1.58 (d, J = 5.8 Hz, CH₃), 4.35 (m, H₅ と HCOH), 4.92 (m, H₄), 5.18 (m, H₂ と H₃), 6.50 (br, OH と NH), 8.12 (s, =CH); UV λ_{\max} (CH₃OH) 223 nm (ϵ 10500), 265(7160), 290(3910), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 221 nm (ϵ 8950), 262(6890), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ϵ 8670), 276(6870)。³⁸⁾

4.14.32 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(1R*)-ヒドロキシヘキシル]テトラヒドロフラン-2-イル]イリシトシン塩酸塩 (±)-5'-ノンチルアソイドイリシチン塩酸塩 [13c]

[12c] (106 mg, 0.30 mmol) の CH₃OH (3 ml) 懸濁液中に 10% HCl-CH₃OH (2 ml) 溶液を加えた。混合物を15分間攪拌した。通常の後処理を行って [13c] (95.1 mg, 91%) を得た。Mp 168.0-172.0°C (CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 0.88 (t, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.1-1.6 (m, CH₂), 3.60 (m, H₅ と HCOH), 4.00 (m, H₃ と H₄), 4.47 (d, J = 4.9 Hz, H₂), 7.80 (s, =CH), 8.45 (br, NH₂); UV λ_{\max} (CH₃OH) 224 nm (ϵ 9630), 266(6220), 290(4180), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 220 nm (ϵ 11800), 262(9070), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ϵ 7340), 276(5840)。分析値: C, 47.83; H, 6.90, N, 12.04%。C₁₄H₂₃O₅N₃Cl と 179 計算値: C, 48.21; H, 6.65; N, 12.05%。

4.14.33 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-5-ヒドロキシベンジル]テトラヒドロフラン-2-イル]イリシトシン塩酸塩 (±)-5'-フェニルソリドイリシチジン塩酸塩) [13d]
 [12d] (29.3 mg, 0.082 mmol) の CH₃OH (1 ml) 懸濁液中に 10% HCl - CH₃OH (1 ml) 溶液を加えた。15分間攪拌し、後処理を行なった [13d] をワックスで17得た (33.4 mg, 100%)。¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 3.98 (m, H₃, H₄, および H₅), 4.4-5.7 (br, OH), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, H₂), 4.70 (m, HCOH), 7.35 (m, 6H₅), 7.61 (s, =CH), 8.57 (br, NH₂); UV λ_{max} (CH₃OH) 225 nm (ε 12700), 264 (8240), 290 (3960), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 263 (ε 10300), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ε 13200), 277 (10100)。³⁸

4.14.34 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]イリシトシン塩酸塩 (±)-4'-メチルソリドイリシチジン塩酸塩) [21a]
 [20a] (14.9 mg, 0.05 mmol) の CH₃OH (3 ml) 溶液中に、10% HCl - CH₃OH (2 ml) 溶液を加え、混合物を30分間攪拌した。後処理を17 [21a] (17.9 mg, 100%) を得た。Mp 212-215°C (CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 1.10 (s, CH₃), 3.25 (d, J = 11.5 Hz, H_aH_bCOH), 3.41 (d, J = 11.5 Hz, H_aH_bCOH), 3.93 (d, J = 5.8 Hz, H₄), 4.10 (dd, J = 5.8, 6.0 Hz, H₃), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, H₂), 7.80 (s, =CH), 8.38 (br, NH₂); UV λ_{max} (CH₃OH) 223 nm (ε 12360), 263 (8050), 290 (5530), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 220 nm (ε 14820), 262 (10940), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 238 nm (ε 11760), 280 (4530)。分析値: C, 40.45; H, 5.30; N, 14.10%。

4.14.35 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-5-ヘキシルテトラヒドロフラン-2-イル]イリシトシン塩酸塩 (±)-4'-ヘキシルソリドイリシチジン塩酸塩) [21b]
 [20b] (20.3 mg, 0.0575 mmol) の CH₃OH (2 ml) 溶液中に 10% HCl - CH₃OH (2 ml) 溶液を加えた。30分攪拌後、反応混合物を後処理

して [21b] (12.9 mg, 58%) を得た。Mp 188-190°C (CH₃OH);
¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 0.92 (t, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.1-1.7 (m, CH₂), 3.42 (br s, CH₂OH), 4.01 (d, J = 5.0 Hz, H₄), 4.23 (dd, J = 5.0, 7.0 Hz, H₃), 4.50 (d, J = 7.0 Hz, H₂), 7.80 (s, =CH), 8.38 (br, NH₂); UV λ_{max} (CH₃OH) 225 nm (ε 7520), 266 (4910), 290 (3020), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 220 nm (ε 10840), 262 (8200), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 231 nm (ε 12550), 276 (8620)。分析値: C, 46.64; H, 6.65; N, 11.60%。C₁₄H₂₃O₅N₃Cl · 0.5H₂O として計算値: C, 46.99; H, 6.76; N, 11.74%。

4.14.36 5-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-5-フェニルテトラヒドロフラン-2-イル]イソチン塩酸塩 (±)-4'-フェニルソイドイリニチン塩酸塩 [21c]

[20c] (35.7 mg, 0.0994 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液中に、10% HCl-CH₃OH (1 ml) 溶液を加えた。混合物を10分間攪拌した。後処理をして [21c] (35.0 mg, 99%) を得た。Mp 218-221°C (CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 3.40 (d, J = 11.9 Hz, HaHb(OH)), 3.69 (d, J = 11.9 Hz, HaHb(OH)), 4.35 (m, H₂ と H₃), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, H₄), 7.30 (m, 6H₅), 7.98 (s, =CH), 8.48 (br, NH₂); UV λ_{max} (CH₃OH) 217 nm (ε 17630), 262 (9530), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 263 nm (ε 7880), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 231 nm (ε 14130), 276 (9740)。³⁸⁾

4.14.37 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]イソチン塩酸塩 (±)-1'-メチルソイドイリニチン塩酸塩 [29a]

[28a] (52.4 mg, 0.178 mmol) の CH₃OH (1 ml) 懸濁液中に 10% HCl-CH₃OH (1 ml) 溶液を加えた。30分攪拌後、混合物を後処理して [29a] (48.4 mg, 93%) を黄色の泥沫として得た。¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 1.38 (s, CH₃), 3.5-3.9 (m, H₄, H₅, および CH₂OH), 4.02 (d, J = 3.5 Hz, H₃), 7.90 (s, =CH), 8.48 (br, NH₂); UV λ_{max} (CH₃OH) 222 nm

(ϵ 9490), 262 (6290), 300 (sh, 1030), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 221 nm (ϵ 8680), 262 (6450), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 230 nm (ϵ 11030), 278 (8250).³⁸⁾

4.14.38 5-[(2S*, 3R*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-
5-ヒドロキシメチル-2-ペンチルトロロフラン-2-イル]イ
ソシトシン塩酸塩 ((±)-1'-ペンチルトロロイソシチジン塩酸塩)
 [29b] [28b] (28.2 mg, 0.0799 mmol) の CH₃OH (1 ml) 溶液に、10%
 HCl - CH₃OH (1 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 30 分攪拌した。後
 処理を行って [29b] (25.7 mg, 92%) を黄色の泥状物として得た。¹H
 NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 0.81 (t, $J = 6.0$ Hz, CH₃), 1.0-2.0
 (m, CH₂), 3.5-3.9 (m, H₄, H₅, および CH_2OH), 4.04 (d, $J = 4.0$ Hz,
 H₃), 7.86 (s, =CH), 8.2-8.8 (br, NH₂); UV λ_{\max} (CH₃OH) 210 nm
 (sh, ϵ 12180), 225 (7940), 261 (4380), 300 (sh, 1170), λ_{\max}
 (0.1 mol dm⁻³ HCl) 210 nm (ϵ 12310), 225 (sh, 8660), 262 (4780),
 λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 230 nm (sh, ϵ 7120), 277 (4780).³⁸⁾

4.14.39 5-[(2S*, 3S*, 4S*)-3,4-ジヒドロキシ-5,5-
ジヒドロキシメチルトロロフラン-2-イル]イソシトシン塩酸
塩 ((±)-4'-ヒドロキシメチルトロロイソシチジン塩酸塩) [37]
 [36] (56.0 mg, 0.179 mmol) と 10% HCl - CH₃OH (1.5 ml) の溶液の混合物を
 15 分間攪拌した。通常の後処理をして [37] (50.3 mg, 91%) を白色の粉
 末として得た。Mp 177-182°C; ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド)
 δ 3.51 (d-様, $J = 6.1$ Hz, CH₂OH), 4.08 (m, H₃ と H₄), 4.57 (m, H₂), 5.0-
 6.4 (br, OH), 7.82 (br s, =CH), 8.50 (br, NH₂); UV λ_{\max} (CH₃OH) 224
 nm (ϵ 9250), 263 (7870), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 222 nm (ϵ 9580),
 263 (7520), λ_{\max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ϵ 10870), 278
 (8510).³⁸⁾

4.14.40 5-[(2S*, 3R*, 4S*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシ-
2,5-ジメチル-5-ヒドロキシメチルトロロフラン-2-イル]-

イソシトシン塩酸塩 (±)-1',4'-ジメチル7-ソイドイソシチジン塩酸塩 [51a] [50a] (202 mg, 0.641 mmol) の CH₃OH (3 ml) 懸濁液中に 10% HCl → CH₃OH (3 ml) 溶液を加えた。1 時間攪拌した後、混合物を後処理して [51a] (193 mg, 97%) を白色の粉末として得た。Mp 215-220°C; ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 1.12 と 1.39 (s, CH₃), 3.29 (s, CH₂OH), 3.90 (d, J = 5.7 Hz, H₃), 4.11 (d, J = 5.7 Hz, H₄), 7.94 (s, =CH), 8.37 (br, NH₂); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 19.47, 22.97, 66.07, 70.95, 74.83, 81.77, 84.24, 122.18, 137.78, 152.54, 159.42; UV λ_{max} (CH₃OH) 223 nm (ε 18460), 263 (12580), 292 (sh, 3300), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 222 nm (ε 9550), 263 (6930), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 231 nm (ε 9080), 278 (6860)。分析値: C, 41.86; H, 5.72; N, 13.33%。C₁₁H₁₈O₅N₃Cl·0.5H₂O としての計算値: C, 41.94; H, 6.01; N, 13.34%。

4.14.41 5-[(2S*,3R*,4S*,5R*)-3,4-ジヒドロキシ-2,5-ジペンチル-5-ヒドロキシメチルチトラヒドロフラン-2-イル]-イソシトシン塩酸塩 (±)-1',4'-ジペンチル7-ソイドイソシチジン塩酸塩 [51b] [50b] (269 mg, 0.63 mmol) の CH₃OH (5 ml) 懸濁液中に 10% HCl → CH₃OH (5 ml) 溶液を加えた。混合物を 1 時間攪拌した。通常の後処理をして [51b] (260 mg, 100%) を得た。Mp 245-250°C; ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 0.87 (m, CH₃), 1.0-2.0 (m, CH₂), 3.19 (d, J = 7.1 Hz, HaHb(OH)), 3.30 (d, J = 7.1 Hz, HaHb(OH)), 4.04 (m, H₃ と H₄), 4.0-5.2 (br, OH), 7.82 (s, =CH), 8.30 (br, NH₂); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 14.02, 22.28, 22.59, 32.20, 32.64, 63.95, 72.06, 76.55, 84.14, 86.08, 120.55, 139.68, 153.32, 160.33; UV λ_{max} (CH₃OH) 263 nm (ε 5230), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 265 nm (ε 3920), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 230 nm (ε 6780), 278 (3920)。³⁸⁾

4.14.42 5-[(2S*,3S*,4R*,5R*)-3,4-ジヒドロキシ-3,5-ジヒドロキシメチルチトラヒドロフラン-2-イル]イソシチ

シ塩酸塩 ((±)-2'-ヒドロキシメチルアミノイソチアジン塩酸塩)

[61a] [60a] (200 mg, 0.468 mmol) の CH₃OH (2.3 ml) 溶液中に 10% HCl-CH₃OH (5 ml) 溶液を加えた。15分攪拌後、反応混合物を後処理して [61a] (139 mg, 96%) を得た。Mp 215-217°C; ¹H NMR (シメチル-d₆ スルホキシド) δ 3.30 (s, (COH)CH₂OH), 3.4-3.9 (m, H₄ & H₅), 3.67 (d, J = 8.8 Hz, H_aH_bCOH), 3.92 (d, J = 8.8 Hz, H_aH_bOH), 4.71 (s, H₂), 7.76 (s, =CH), 8.48 (br, NH₂); ¹³C NMR (シメチル-d₆ スルホキシド) δ 60.70, 62.50, 70.01, 80.20, 82.00, 116.48, 137.80, 152.49, 159.18; UV λ_{max} (CH₃OH) 224 nm (ε 12500), 265 (7770), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 232 nm (ε 8800), 280 (6420)。分析値: C, 37.81; H, 5.16; N, 13.08%。C₁₀H₁₆O₆N₃Cl · 0.5 H₂O として計算値: C, 37.68; H, 5.38; N, 13.19%。

4.14.43

5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3,4-ジヒドロキシー-5-ヒドロキシメチル-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]イソチアジン塩酸塩 ((±)-2'-メチルアミノイソチアジン塩酸塩) [61b]

[60b] (263 mg, 0.886 mmol) の CH₃OH (3 ml) 溶液中に 10% HCl-CH₃OH (5 ml) 溶液を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。後処理をして [61b] (253 mg, 97%) を得た。Mp 222-225°C (CH₃OH-エーテル); ¹H NMR (シメチル-d₆ スルホキシド) δ 1.02 (s, CH₃), 3.62 (m, H₄, H₅, および CH₂OH), 4.70 (s, H₂), 7.88 (s, =CH), 8.48 (br, NH₂); ¹³C NMR (シメチル-d₆ スルホキシド) δ 20.84, 60.20, 73.35, 78.28, 80.97, 81.64, 117.18, 138.33, 152.50, 159.53; UV λ_{max} (CH₃OH) 244 nm (ε 10700), 265 (6890), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ HCl) 222 nm (ε 5800), 264 (4250), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 233 nm (ε 9010), 280 (6750)。分析値: C, 40.46; H, 5.52; N, 14.00; Cl, 12.32%。C₁₀H₁₆O₅N₃Cl として計算値: C, 40.89; H, 5.49; N, 14.31; Cl, 12.07%。

4.15

5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*)-3-ヒドロキシ-7-メチルシロキシメチル-3,4-イリトロピリンジオキシ-5-メチロキシメチル-

テトラヒドロフラン-2-イル]イソニル [56a] [54a] (50 mg, 0.117 mmol) のピリジン (0.8 ml) 溶液に メタンシルホニルクロリド (2.8 μl, 0.351 mmol) をアルゴン下 0°C で加えた。それからこの混合物を 0°C で 30 分間置いて 15°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を C_2H_5OH (2 ml × 2) で共沸した。残渣を TLC 分取 (10:1 クロロホルム - CH_3OH) に供し [56a] (40 mg, 67%) を得た。Mp 195-197°C (アセトン - ヘキサン); R_f = 0.42 (10:1 クロロホルム - CH_3OH); ¹H NMR (≡ × 4 μl-d₆ スルホキニド) δ 0.06 (s, \pm -C₄H₉-(CH₃)₂Si), 0.84 (s, \pm -C₄H₉-(CH₃)₂Si), 1.36 と 1.52 (s, イソプロピルピリジン CH₃), 3.28 (s, CH₃SO₂), 3.52 (s, CH₂O₂Si), 4.2-4.6 (m, H₄, H₅, および CH₂OMs), 4.88 (s, H₂), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, =CH), 10.92 (d, J = 5.0 Hz, NH), 11.12 (br, NH); ¹³C NMR (≡ × 4 μl-d₆ スルホキニド) δ 17.74, 25.49, 26.84, 28.31, 61.01, 61.60, 80.44, 82.73, 83.02, 91.54, 107.80, 113.08, 138.68, 150.78, 162.56; UV λ_{max} (CH₃OH) 266 nm (ε 7150), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 289 nm (ε 6150)。分析値: C, 45.11; H, 6.44; N, 4.91%。 (C₂₀H₃₄O₉N₂S₂Si · 1.5 H₂O としての計算値: C, 45.01; H, 6.98; N, 5.25%。

4.16 5-[(2S*, 3S*, 4R*, 5R*) -3,4-イソプロピルピリジン]オキシ-3-メチル-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]イソニル [56b] [54b] (20 mg, 0.067 mmol), メタンシルホニルクロリド (26 μl, 0.335 mmol), およびピリジン (0.4 ml) の混合物を室温で 14 時間攪拌した。上に述べた方法で後処理を行い、ついで TLC 分取 (5:1 クロロホルム - CH_3OH) を行なって [56b] (21 mg, 83%) を得た。Mp 199-202°C; R_f = 0.47 (1:1 クロロホルム - CH_3OH); ¹H NMR (≡ × 4 μl-d₆ スルホキニド) δ 1.15 (s, CH₃), 1.34 と 1.50 (s, イソプロピルピリジン CH₃), 3.22 (s, CH₃SO₂), 4.1-4.5 (m, H₃, H₄, および CH₂OMs), 4.86 (s, H₂), 7.22 (s, =CH), 11.00 (br, NH); UV λ_{max} (CH₃OH) 261 nm (ε 7000)。

4.17 2'- α -ブチルジメチルシロキシメチル-2',3'-O-イソプロ

ロピリジン-4,5'-ニコチンイドゥリン [57a] [56a] (30mg, 52.9 μ mol) のアセト=トリル (1.2 ml) 溶液中にアルゴン下 DBU (9.8 μ l, 65.1 μ mol) を加えた。混合物を 80°C で攪拌した。2時間攪拌後、DBU (4.9 μ l, 32.6 μ mol) をさらに加えた。反応混合物をさらに2時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた黄色の固体を TLC 分取 (10=1 クロロホルム-CH₃OH) に供し [57a] (22mg, 90%) を得た。Mp 240-241°C (アセトン-ヘキサン); R_f = 0.34 (10=1 クロロホルム-CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 0.06 (s, t-C₄H₉(CH₃)₂Si), 0.80 (s, t-C₄H₉(CH₃)₂Si), 1.38 & 1.45 (s, イソプロピル CH₃), 3.38 (d, J = 11.5 Hz, CH_aH_bO Si), 3.62 (d, J = 11.5 Hz, CH_aH_bO Si), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, HaHbCO), 4.32 (br s, H₅), 4.52 (d, J = 13.0 Hz, HaHbCO), 4.70 (s, H₂), 4.90 (s, H₄), 7.96 (s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 295 nm (ϵ 3720)。分析値: C, 50.82; H, 7.77; N, 5.94%。C₁₉H₃₀O₆N₂Si · 2H₂O として計算値: C, 51.10; H, 7.67; N, 6.27%。

4.18 2',3'-O-イソプロピルロピリジン-2'-メチル-4,5'-ニコチンイドゥリン [57b] [56b] (20mg, 0.053 mmol), DBU (8.8 μ l, 0.059 mmol), およびアセト=トリル (1.1 ml) の混合物を 80°C で3時間攪拌した。反応混合物を上で示したようにして後処理を行う。ついで TLC 分取 (5=1 クロロホルム-CH₃OH) を行って [57b] (12mg, 81%) を得た。Mp 225-229°C (CH₃OH-アセトン-ヘキサン); R_f = 0.47 (1=1 クロロホルム-CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d₆ スルホキニド) δ 1.10 (s, CH₃), 1.40 & 1.43 (s, イソプロピル CH₃), 3.96 (d, J = 6.5 Hz, HaHbCO), 4.2-4.5 (m, H₅ & HaHbCO), 4.62 (s, H₂), 4.78 (s, H₄), 8.02 (br s, =CH); UV λ_{max} (CH₃OH) 293 nm (ϵ 3080)。分析値: M/Z, 280, 104 97。C₁₃H₁₆O₅N₂ として計算値: M, 280.1059。

5 文献と註

- 1) a) R. Noyori, T. Sato, and Y. Hayakawa, J. Am. Chem. Soc., 100, 2561 (1978);
 b) T. Sato, Y. Hayakawa, and R. Noyori, 投稿予定。
- 2) ポリイドリシチジンは種々のマウスの白血病に対し活性を示すことが知られている。J. H. Burchenal, K. Ciovacco, K. Kalaher, T. O'Toole, R. Kiefner, M. D. Dowling, C. K. Chu, K. A. Watanabe, I. Wempen, and J. J. Fox, Cancer Res., 36, 1520 (1976).
- 3) 総説: a) R. Noyori, Ann. N. Y. Acad. Sci., 295, 225 (1977); b) Idem, Acc. Chem. Res., 12, 61 (1979); c) Y. Hayakawa and R. Noyori, Org. React., 印刷中。
- 4) a) U. Reichman, C. K. Chu, I. Wempen, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, J. Heterocycl. Chem., 13, 933 (1976); b) C. K. Chu, U. Reichman, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, ibid., 14, 1119 (1977); c) Idem, J. Med. Chem., 21, 96 (1978); d) M. J. Robins and W. H. Muhn, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 677; e) A. Matsuda, K. Pankiewicz, B. K. Marcus, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, Carbohydr. Res., 100, 297 (1982).
- 5) 単離: a) H. Yuntsen, H. Yonehara, and H. Ui, J. Antibiotics (Tokyo), 7A, 113 (1954); b) H. Yuntsen, K. Ohkuma, Y. Ishii, and H. Yonehara, ibid., 9A, 195 (1956); c) W. Schroeder and H. Hoeksema, J. Am. Chem. Soc., 81, 1767 (1959); d) H. Hoeksema, G. Slomp, and E. E. van Tamelen, Tetrahedron Lett., 1964, 1787.
 総説: R. J. Suhadolnik, "Nucleoside Antibiotics", Wiley-Interscience, New York, N. Y., 1970, pp 96--122.
- 6) 単離: a) R. I. Hewitt, A. R. Gumble, L. H. Taylor, and W. S. Wallance, Antibiot. Ann., 1956/57, 722; b) S. O. Thomas, V. L. Singleton, J. A. Lowery, R. W. Sharpe, L. M. Pruess, J. N. Porter, J. H. Mowat, and N. Bohonos, ibid., 1956/57, 716; c) E. J. Backus, H. D. Tresner, and T. H. Campbell, Antibiot. Chemotherapy, 7, 532 (1957). 総説: 文献5, pp 246--256.

- 7) a) F. Shafizadeh, Adv. Carbohydr. Chem., 11, 263 (1956); b) W. G. Overrend, Chem. Ind. (London), 1963, 342; c) H. Grisebach, "Biosynthetic Patterns in Microorganisms and Higher Plants", Wiley-Interscience, New York, N. Y., 1967; d) Idem, Helv. Chim. Acta, 51, 928 (1968); e) J. S. Brimacombe, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 8, 401 (1969); f) Idem, ibid., 10, 236 (1971); g) H. Grisebach and R. Schmid, ibid., 11, 159 (1972); h) H. Paulsen, Pure Appl. Chem., 49, 1169 (1977); i) J. Yoshimura, J. Synth. Org. Chem. Jpn., 40, 778 (1982).
- 8) この項の一部はすでに公表済みである。T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1978, 4403; Chem. Lett., 1978, 1297.
- 9) R. Noyori, T. Sato, and H. Kobayashi, Bull. Chem. Soc. Jpn., 投稿中。
- 10) H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebsdatt, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann, and P. Gieshaber, Chem. Ber., 101, 41 (1968).
- 11) J. L. Imbach, Ann. N. Y. Acad. Sci., 255, 177 (1975).
- 12) H. Ohrui and S. Emoto, J. Org. Chem., 42, 1951 (1977).
- 13) 5',5'-ジメチルアデノシン-三級水酸基をもつ分枝糖N-ヌクレオシドは Walton らにより合成され、その興味ある生理活性が報告された。R. F. Nutt and E. Walton, J. Med. Chem., 11, 151 (1968)。下記の文献も参照: H. T. Shigeura and S. D. Sampton, Nature, 215, 419 (1967)。
- 14) この項の一部はすでに公表済みである。T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1979, 2897.
- 15) ヌクレオシジンの強力な抗トリパノソーマ活性のため、⁶⁾ C-4' 位に置換基を導入する効果的な方法が研究された。¹⁶⁾ しかしこの位置の修飾は必ずかしく、ほんの少しの報告しか行われていない。¹⁷⁾ 現在までに、4'-アリールヌクレオシドの合成報告はまったくない。
- 16) I. D. Jenkins, J. P. H. Verheyden, and J. G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc., 93, 4323 (1971).
- 17) a) J. P. H. Verheyden, I. D. Jenkins, G. R. Owen, S. D. Dimitrijevic, C. M. Richards, P. C. Srivastava, N. Le-Hong, and J. G. Moffatt, Ann. N. Y. Acad. Sci., 255, 151 (1975); b) G. R. Owen, J. P. H. Verheyden, and J. G. Moffatt,

J. Org. Chem., 41, 3010 (1976); c) R. Youssefyeh, D. Tegg, J. P. H. Verheyden, G. H. Jones, and J. G. Moffatt, Tetrahedron Lett., 1977, 435; d) J. A. Secrist III and W. J. Winter, J. Am. Chem. Soc., 100, 2554 (1978); e) C. M. Richards, J. P. H. Verheyden, and J. G. Moffatt, Carbohydr. Res., 100, 315 (1982).

- 18) 5-[(2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-イソプロピルピリデンジオキシ-5-ヒドロキシメチルトetrahydroフラン-2-イル]ラシロ¹⁹⁾ から $\gamma\text{-E}=\text{IV}$ 誘導体 [16c] への NMR (H と ¹³C) スペクトルの変化は、2-[(2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-イソプロピルピリデンジオキシ-5-ヒドロキシメチルトetrahydroフラン-2-イル]酢酸メチル²⁰⁾ から 2-[(2S*, 3S*, 4S*, 5R*)-3,4-イソプロピルピリデンジオキシ-5-ヒドロキシメチル-5- $\gamma\text{-E}=\text{IV}$ テトラヒドロフラン-2-イル]酢酸メチルに構造が変化したときとそれと非常によく一致している。このことよりアピマー炭素での立体配置を β であると決定した。
- 19) フソイドウリジンから文献記載の方法²¹⁾に従って合成した。H NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 1.27 と 1.49 (s, イソプロピルピリデン CH₃), 3.53 (m, CH₂OH), 3.91 (q-様, J = 4.0 Hz, H₅), 4.6-5.0 (m, H₂, H₃, および H₄), 7.55 (s, =CH), 10.93 と 11.14 (br, NH); ¹³C NMR (ジメチル-d₆ スルホキシド) δ 25.45, 27.42, 61.74, 80.30, 81.55, 83.91, 84.83, 110.40, 112.81, 140.03, 151.05, 163.27。
- 20) H と ¹³C NMR データに関してはこちらの文献を参照: H. Ohruai, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, and S. K. Byram, J. Am. Chem. Soc., 97, 4602 (1975)。
- 21) A. M. Michelson and W. E. Cohn, Biochem., 1, 490 (1962)。
- 22) アングストマイシン A や C のように 1'-ヒドロキシメチルリボヌクレオシドは文献を参照
- 23) この項の一部はすでに公表済みである。T. Sato and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 21, 2535 (1980)。
- 24) この項の一部はすでに公表済みである。T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Chem. Lett., 1980, 679。

- 25) d, d', d', d' -テトラブromoアセトンと 2,5-ジメチルフランから Zn/Ag 合金を用いて 66% の収率で合成した。T. Sato and R. Noyori, Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 2745 (1978).
- 26) 典型的な H_6 と H_7 の化学シフト値はつぎの通りである。[43] ($R=H$), 4.53; [43] ($R=H$ と CH_3), 4.30 と 4.51; [43] ($R=H$ と $n-(5H_{11})$), 4.33 と 4.49; [43] ($R=n-(5H_{11})$ と $n-(5H_{11})$), 4.30。
- 27) H. Bredereck, F. Effenberger, and T. Brendle, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 5, 132 (1966); H. H. Wasserman and J. L. Ives, J. Org. Chem., 43, 3238 (1978).
- 28) [46] の 5'- β -トリケル誘導体の 1H NMR スペクトル ($CDCl_3$) は、170°C のポリリンメチル基に由来するシグナルを δ 1.32 と 1.56 ($\Delta\delta = 0.24$ ppm) に示す。一方 α 異性体のメチル基のシグナルは、 δ 1.27 と 1.39 ($\Delta\delta = 0.12$ ppm) に現われる。C. K. Chu, I. Wempen, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, J. Org. Chem., 41, 2793 (1976).
- 29) この項の研究の一部はすでに公表されている。T. Sato, H. Kobayashi, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 21, 1971 (1980); Heterocycles, 15, 321 (1981).
- 30) 環化は渡辺の方法に従って行われた。K. A. Watanabe, U. Reichman, C. K. Chu, and J. J. Fox, "Nucleic Acid Chemistry", Part 1, L. B. Townsend and R. S. Tipson Ed., Wiley-Interscience, New York, N.Y., 1978, p 273.
- 31) あるヌクレオシドの C-2' 位置は C-3' 位にメチル基を導入すると、酵素によって分解されにくくなり生物活性が著しく向上することが知られている。³²⁾ さらに 2'-メチルヌクレオシドは、2'-水酸基の化学的不活性化¹³⁾ または普通のリボフラニル骨格のコンホメーションの変化により 2'-デオキシヌクレオシドに擬態することが知られている。
- 32) E. Walton, S. R. Jenkins, R. F. Nutt, M. Zimmermann, and F. W. Holly, J. Am. Chem. Soc., 88, 4524 (1966); S. R. Jenkins, B. Arison, and E. Walton, J. Org. Chem., 33, 2490 (1968).
- 33) J. G. Buchanan and J. C. P. Schwarz, J. Chem. Soc., 1962, 4770; J. Lehrfeld, J. Org. Chem., 32, 2544 (1967).

- 34) R. D. Clark and C. H. Heathcock, J. Org. Chem., 41, 636 (1976); 文献 25.
- 35) E. LeGoff, J. Org. Chem., 29, 2048 (1964).
- 36) C. Rappe, Acta Chem. Scand., 16, 2467 (1962).
- 37) K. Y. Novitskiy, V. P. Volkov, L. P. Shayderova, and Y. K. Yurev, Zhur. Obshchey Khim., 31, 136 (1961).
- 38) この新化合物には正確な元素分析値は得ていない。しかし各種のスペクトルからもまた一般的でかつ直截的な合成ルートからもこの構造が支持される。

第三章

ホモ U-ヌクレオシドの合成

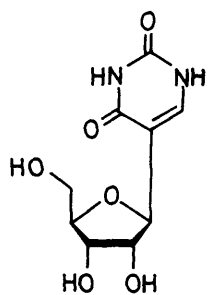
2-(2,3- \underline{O} -イソプロピリデン-5- \underline{O} -トリチル- β - \underline{D} -リボフラノシル)酢酸メチルを水素化リチウムアルミニウムで還元すると2-(2,3- \underline{O} -イソプロピリデン-5- \underline{O} -トリチル- β - \underline{D} -リボフラノシル)エタールが得られる。ヒキッパツで、トシル化、シアンイオンによる置換、ニトリルの加水分解、そしてジアジメタンによるメチル化を行なうと3-(2,3- \underline{O} -イソプロピリデン-5- \underline{O} -トリチル- β - \underline{D} -リボフラノシル)ピロピオン酸メチルが得られる。塩基性条件下でホルミル化を行なうことによってヨウ化メチルでメチル化すると2-[(2,3- \underline{O} -イソプロピリデン-5- \underline{O} -トリチル- β - \underline{D} -リボフラノシル)メチル]-3-メトキシアクリル酸メチルが得られる。塩基を用いてこのメトキシアクリル酸エステルと尿素を縮合させた後、脱保護を行なうと5-[(β - \underline{D} -リボフラノシル)メチル]ウラシルが得られる。同様に、このメトキシアクリル酸エステルとチオ尿素またはグアニジンを縮合させると脱保護した後、5-[(β - \underline{D} -リボフラノシル)メチル]-2-チオウラシルと5-[(β - \underline{D} -リボフラノシル)メチル]イソシトシンがそれぞれ得られる。このメトキシアクリル酸エステルをオゾン分解すると3-(2,3- \underline{O} -イソプロピリデン-5- \underline{O} -トリチル- β - \underline{D} -リボフラノシル)ピルピオン酸メチルが得られ、これはカルバモイルメチレントリフェニルホスホンと縮合すると2-[(2,3- \underline{O} -イソプロピリデン-5- \underline{O} -トリチル- β - \underline{D} -リボフラノシル)メチル]フマラミック酸メチルと2-[(2,3- \underline{O} -イソプロピリデン-5- \underline{O} -トリチル- β - \underline{D} -リボフラノシル)メチル]マレイミドの混合物を与える。後者を脱保護すると2-[(β - \underline{D} -リボフラノシル)メチル]マレイミドが得られる。このケトエステルとヒドラジノ酢酸エチルを縮合させた後、環化を行なうと3-[(2,3- \underline{O} -イソプロピリデン-5- \underline{O} -トリチル-

β -D-リボフラノシル)メチル-5-メトキシカルボニル-4-ヒドロキシピラゾールが得られる。このメチルエステルを加水分解した後、脱保護を行なうと3-[(β -D-リボフラノシル)メチル]-5-カルバモイル-4-ヒドロキシピラゾールが得られる。2-(2,3-O-イソプロピリデン-5-O- α -ブチルジメチルシリル- β -D-リボフラノシル)酢酸メチルを木素化ジイソブチルアルミニウムで還元した後、メトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホランと反応させると4-(2,3-O-イソプロピリデン-5-O- α -ブチルジメチルシリル- β -D-リボフラノシル)クロトン酸メチルが得られる。このメチルエステルをジアザメタンと反応させた後、臭素で処理すると3-メトキシカルボニル-4-[(2,3-O-イソプロピリデン-5-O- α -ブチルジメチルシリル- β -D-リボフラノシル)メチル]ピラゾールが得られる。このピラゾールを加水分解した後、脱保護すると3-カルバモイル-4-[(β -D-リボフラノシル)メチル]ピラゾールが得られる。

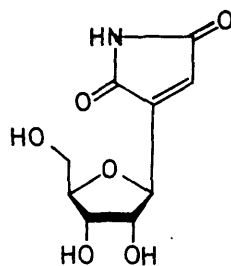
1. 緒言

天然から得られるC-ヌクレオシドすなわちアソイドウリジン[1]、ショウドマイシン[2]、ピラジマイシン[3]等は、ユニークな構造および顕著な生理活性のため非常に注目されている。¹⁾ 本モヌクレオシドの誘導体すなわち[4]や[5]²⁾もまた生化学的観点から重要である。このため著者は、本モC-ヌクレオシド-4ツ素塩基の炭素原子とD-リボースのC-1原子が一つのメチレンで結合しているもの³⁾の合成を計画した。本章では、このタイプの化合物-[6]-[8]で示されるようなC-ヌクレオシドの類縁体¹⁾の効果的な合成法を記述する。

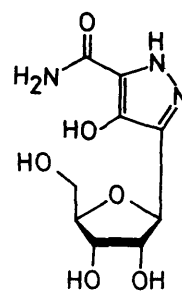
2. 結果と考察



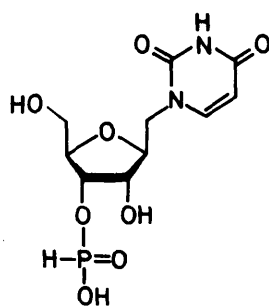
[1]



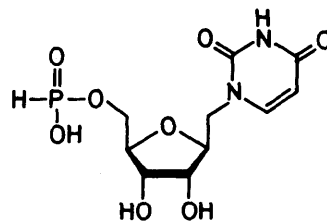
[2]



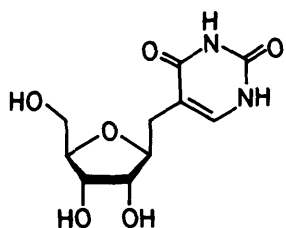
[3]



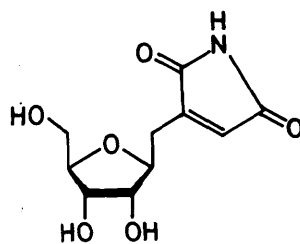
[4]



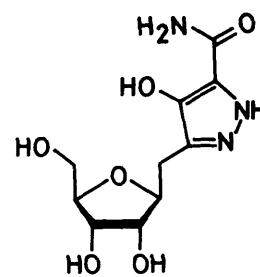
[5]



[6]



[7]



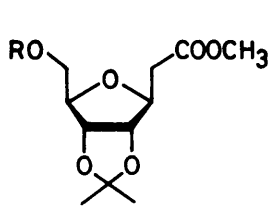
[8]

2.1 ポリミジンホモ α -ヌクレオシドの合成⁴⁾ 合成はキラ

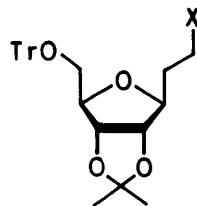
ルなヒドロキシエステル[9]から出発した。この化合物は D-リボースから⁵⁾ または $\alpha, \alpha', \alpha'', \alpha'''$ -テトラプロモアセトンとフランセの遷移金属を用いた α, β 型反応をキーステップとした反応^{6,7)} から容易に合成できる。THF 中 -20°C でトリチル誘導体[10]⁵⁾ を水素化リチウムアルミニウムで還元するとアルコール[11]が 83% の収率で得られた。[11] をポリジン中で β -トルエンシルホニルクロリドと処理するとトシラート[12]が得られた。これにアセトニトリル中で、3 当量のニアン化カリウムと 0.1 当量のジシクロヘキサノ-18-クラウン-6⁸⁾ を働かせるとニトリル[13]を 67% の収率で得た。[13] をエチレングリコール中水酸化カリウム⁹⁾ と反応させて加水分解した後、エーテル中でジアゾメタンを用いてメチル化してメチルエステル[14]を 32% の総収率で得た(消費された[13]を基準にすると 74% の収率である)。この化合物を THF 中でリチウムジイソプロピルアミドと反応させた後、ギ酸メチルと反応させ[15]を得た。ついで[15]は単離することはなく、DMF 中でヨウ化メチルと反応させ、(E)-エーテル[16]を得た。この化合物の IR スペクトルは 1696 と 1634 cm^{-1} にカルボニル基と二重結合に特徴的なシグナルを示す。¹H NMR スペクトルは、2 つのメチル基の水素の吸収を δ 3.69 (COOCH_3) と 3.75 ($=\text{CHOCH}_3$) に示す。[16] と尿素をエタノール性ナトリウムエトキシドを用いて縮合すると 5'-置換ウラシル誘導体[17]が 35% の収率で得られた。この化合物のイソプロピルジゲンメチル基の ¹³C NMR シグナルは、 δ 25.79 と 27.58 ($\Delta\delta = 1.79$ ppm) に観察され、これよりこの化合物が β 配置を有していることが明らかになった。³⁰⁾ [17] をメタノール性塩化水素と短時間処理するとホモアソイドウリジン(5-[(β -D-リボフラノシル)メチル]ウラシル)[6]が得られた。

中間体[16]の有用性をホモ-2-4アソイドウリジン(5-[(β -D-リボフラノシル)メチル]-2-4アウラシル)[19]とホモアソイドイリジン(5-[(β -D-リボフラノシル)メチル]イリジン[21])の合成で示した。[16] と 4 酸素の 1:7 混合物をナトリウムエトキシドの存在下、エタノール中で還流して、保護されているホモ-2-4アソ

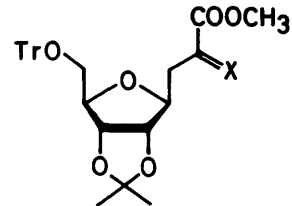
イドウリジン[18]を68%の収率で得た。[18]をメタノール性塩化水素を用いて脱保護すると[19]が得られた。同様に、[16]をグアニジンを用いて環化すると[20]が得られ、これを10%塩化水素メタノール溶液で処理すると[21]がHCl塩として得られた。



[9], R = H



[11], X = OH

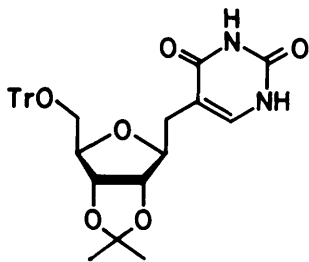


[15], X = CHOLi

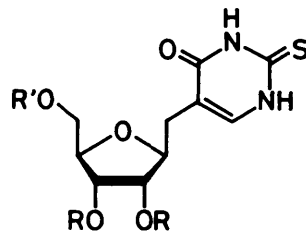
[10], R = C(C₆H₅)₃[12], X = OSO₂C₆H₅-p-CH₃[16], X = CHOCH₃-(E)[28], R = Si(CH₃)₂-t-C₄H₉

[13], X = CN

[22], X = O

[14], X = COOCH₃[24], X = CHCONH₂-(E)[25], X = NNHCH₂COOC₂H₅

[17]

[18], R--R = C(CH₃)₂;[20], R--R = C(CH₃)₂;R' = C(C₆H₅)₃R' = C(C₆H₅)₃

[19], R = R' = H

[21], R = R' = H (HCl salt)

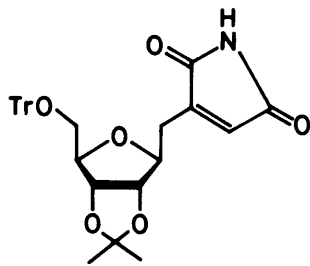
2.2 ホモショウドマイシンとホモピラゾマイシンの合成⁴⁾

ホモショウドマイシン(2-[(β-D-リボフラ)ニル)×4ル]マレイミド[7]とホモピラゾマイシン(3-[(β-D-リボフラ)ニル)×4ル]-5-カルバモイル-4-ヒドロキシピラゾール[8]はまた重要な中間体

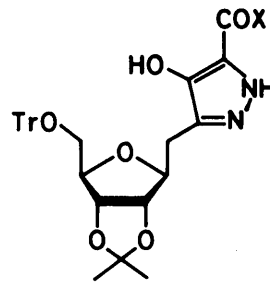
[16] から合成された。

[16] を乾燥酢酸エチル中でオゾン分解した後、ジメチルスルホドで還元的後処理¹⁰⁾を行って不安定なケトエステル[22]を得た。この化合物はヒキッパ¹¹⁾で乾燥クロホルム中でカルバモイルメチレントリフェニルホスホラン¹²⁾と Wittig 反応させた。マレイミド誘導体[23]と C=C 二重結合を持った閉環した化合物[24]が 23:77 の比で得られた ([16] を基準にした収率は 66% である)。β 構造をもつ [23] の ¹³C NMR スペクトル (CDCl₃) は、イソプロピルチンメチル基に由来するシグナルを δ 25.53 と 27.44 (Δδ = 1.91 ppm)^{3c)} に示す。IR スペクトルは、カルボニル基に由来する吸収を 1781 と 1728 cm⁻¹ に NH に由来する吸収を 3440 cm⁻¹ に示す。UV スペクトルは、221 nm (sh, ε 13500) にマレイミド発色団に由来する吸収を示す。[24] は、IR 吸収を 1708 (エステルカルボニル基) と 1668 cm⁻¹ (アミドカルボニル基) および 3470 と 3310 cm⁻¹ (NH) に示す。[24] の ¹H NMR スペクトルは、ビニル水素に由来するシグナルを δ 6.97 に一重線と 1.2 と示す。[24] から [23] への直接変換は成功してはいないが、[24] はリサイクルして用いることができる。なぜならば [24] をオゾン分解するとケトエステル[22]が得られるからである。[23] を 9:1 トリフルオロ酢酸-水混合物で処理するとトリチル基とイソプロピルチン基が同時に脱保護され、結晶性ホモポリマイン[7]が 90% の収率で得られた。

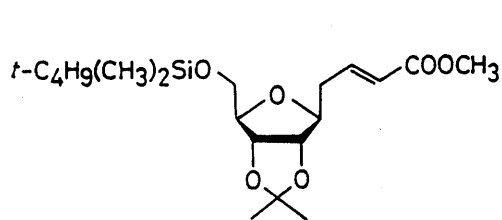
ケトエステル[22]をメタノール、THF および水の 15:20:7 の混合溶媒中、ヒドラジン酢酸エチル塩酸塩と酢酸ナトリウムで処理するとヒドラジン[25]が [16] を基準にして 47% の収率で得られた。[25] をメタノール中ナトリウムメトキシドを用いて環化して [26] を 37% の収率で得た。¹²⁾ UV スペクトルは 228 (sh, ε 14200) と 268 nm (ε 4830) に典型的な 4-ヒドロキシピラジール発色団の吸収を示す。[26] をメタノール中で、25°C でアンモニアと反応させてアミド[27] (59%, 消費原料基準の収率は 79% である) に変換した後、9:1 CCl₃COOH-H₂O 混合物を用いて脱保護して結晶性ホモピラジマイン[8]を 87% の収率で得た。



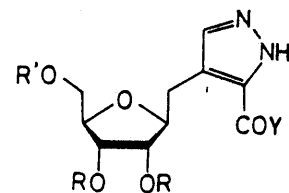
[23]

[26], X = OCH₃[27], X = NH₂

2.3 3-カルドモイル-4-[(β-D-リボフラノシIV)×4
IV]ピラゾールIVの合成¹³⁾ シリル誘導体[28]をトルエン中-78°Cで水素化ジイソブチルアルミニウム¹⁴⁾で還元した後、生成したアルデヒドをひきつづいてメトキシカルボニルメチレンフェニルホスホラン¹⁵⁾と反応させて、α,β-不飽和エステル[29]を54%の収率で得た(消費原料基準の収率は84%である)。[29]の¹H NMRスペクトルは、β=IV水素に由来するシグナルをδ 5.86(dt, J=1.4, 16.0Hz)と6.90(dt, J=7.0,



[29]

[30], R--R = (CH₃)₂; R' =Si(CH₃)₂-t-C₄H₉; Y =OCH₃[31], R--R = C(CH₃)₂; R' =Si(CH₃)₂-t-C₄H₉; Y =NH₂[32], R = R' = H; Y = NH₂

16.0 Hz) に示した。[29] とジアラジメタンを 1,3-双極子付加反応させた後、生じたピラゾリンを臭素を用いて芳香族化してピラゾール [30] を得た。[30] の UV スペクトルは、221 nm (ϵ 7350) に β -アルコキシカルボニルピラゾール発色団に由来する吸収を示した。[30] をメタール中、アミノニウムと反応させてアミド [31] に変換した後、[31] を $\eta=1$ トリフルオロ酢酸-水混合物と処理して β -カルバモイル-4-[(β -D-リボフラノシル)メチル]ピラゾール [32] を 85% の収率で得た。

3 結論

上述したように木モロニオクレオシドの直截的合成法が実現した。この方法は比較的一般的でありかつ立体化学的に疑う余地がない。[9] のようなタイプの生体物質は、種々のジアルコモまたはエラニプロモ化されたケトンとフラン誘導体から合成^{6,7)} できるので、この方法は、分枝糖を有する誘導体の合成に非常に有効である。

木モロニオマイシン [7] は、*in vivo* で S-180 (マウス, T/C = 152.8%, 20 mg/kg) と L1210 (マウス, T/C = 113%, 20 mg/kg) の抗がん活性を示した。

4 実験

4.1 測定機器および実験操作 記載した融点は未補正值である。IR スペクトルは、フクロホルム中で JASCO IRA-1 型分光光度計を用いて測定した。¹H NMR スペクトルは、Varian HA-100D 型装置を用い、¹³C NMR スペクトルは、Varian CFT-20 型装置 (20 MHz) または JEOL FX-100 型装置 (25 MHz) を用いた。化学シフトは δ 値で表わし、テトラメチルシラン ($\delta=0$) を内部標準物質に用いた。シグナルの分裂様式は、s, シングレット; d, ダブルレット; t, トリプレット;

g, グラフレット; m, マルチグラフレットと略記した。UVスキャナは、日立製 323 型装置を用いて測定した。旋光度は、JASCO DIP-SL 型装置を用いて測定した。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、E. Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ (0.25 mm) を用い、分取用 TLC には、E. Merck 製 シリカゲル 60 PF₂₅₄ を 20 cm × 20 cm のガラス板に厚さ 1 mm にコーティングしたものをを用いた。スポットの位置は、R_f 値で示した。カラムクロマトグラフィーには E. Merck 製 Kieselgel 60 (70-230 μm) をを用いた。トリチル誘導体の分離には、希アンモニア水で処理したシリカゲルを使用した¹⁶⁾。元素分析は、藤沢薬品工業株式会社中央研究所および名古屋大学工学部応用化学教室に依頼した。

4.2 溶媒と使用した物質 ジシクロヘキサノ-1,8-ジアミン

6, D-アミン塩酸塩, シアン化カリウム, 尿素, およびチオ尿素は減圧下 (0.05 mmHg) 20°C で 24 時間五酸化リン上で乾燥した。THF はナトリウムベンゾフェノンから蒸留した。メタノールとエタノールはマグネシウムから蒸留した。トルエン, ポリジメチルアセトニトリル, ジイソプロピルアミン および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) は水素化カルシウムから蒸留した。酢酸エチルと塩化メチレンは五酸化リンから蒸留した。その他の市販の物質および溶媒はそのまま使用した。

4.3 2-(2,3-ジイソプロピル)ピペリン-β-D-リボフラノシド

酢酸メチル [9] 2-(2,3-ジイソプロピル)ピペリン-β-D-リボフラノシド (212 mg, 1 mmol)^{7a)} の乾燥メタノール (3 ml) 溶液中に、ナトリウムメトキシド (54 mg, 1 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液を加えた。少し黄色の反応混合物を 0°C で 45 分間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水で中和した。減圧濃縮した後、残渣をクロロホルム (15 ml × 3) で抽出した。クロロホルム層を乾燥 (Na₂SO₄) 後濃縮した。無色のオイル状の残渣 (245 mg, 100%) は次のステップに直接用いた。[α]_D²⁰ -6.34° (c 1.31, CHCl₃) (文献値⁵⁾ -6.6°)。

4.4 2-(2,3-O-イソプロピリジン-5-O-トリフル-β-D-リボフラノシド)エタノール [11] [10] (11.0g, 22.0 mmol)⁵⁾ の THF (20ml) 溶液中に -20°C で LiAlH₄ の THF 溶液 (0.5 mol dm⁻³ 溶液, 46 ml, 23 mmol) を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌した後、室温まで昇温した。20 分後、エーテル (100 ml) と飽和 NH₄Cl 水 (20 ml) を加えた。混合物をセライト 545 層を通して口過した。セライト層は酢酸エタノール (100 ml) で洗浄した。口液と洗液を合せた後、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮して [11] を無色のシロップ (8.4g, 83%) として得た (¹H NMR 分析より純品であった)。この化合物は次のステップに直接用いた。
 $[\alpha]_D^{20} -18.1^\circ$ (c 0.16, CHCl₃); $R_f = 0.35$ (3:2 ヘキサン-酢酸エタノール); IR 3560 cm⁻¹ (OH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, イソプロピリジン CH₃), 1.95 (m, CH₂CH₂OH), 2.24 (br, OH), 3.17 (dd, $J = 4.8, 10.5$ Hz, H_{5'a}), 3.32 (dd, $J = 4.2, 10.5$ Hz, H_{5'b}), 3.83 (m, H_{4'} と CH₂OH), 4.12 (m, H_{1'}), 4.42 (dd, $J = 5.2, 6.2$ Hz, H_{2'}), 4.60 (dd, $J = 3.5, 6.2$ Hz, H_{3'}), 7.36 (m, Tr); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25.68, 27.59, 36.08, 60.67, 82.39, 83.49, 83.85, 85.01, 114.51, 127.11, 127.84, 128.36, 128.84, 143.98。分析値: C, 75.35; H, 7.16%。C₂₉H₃₅O₅ として計算値: C, 75.63; H, 7.00%。

4.5 2-(2,3-O-イソプロピリジン-5-O-トリフル-β-D-リボフラノシド)エタノール p-トルエンスルホネート [12] [11] (7.50g, 16.0 mmol) のプロピジン溶液 (40ml) 中に 0°C で p-トルエンスルホネート (4.0g, 21 mmol) のプロピジン (40ml) 溶液を 10 分間加えた。反応混合物を同一温度で 15 時間攪拌後、ベンゼン (400ml) で希釈した。混合物を水 (30ml), 5% HCl (40ml x 5), 3% NaHCO₃ (40ml x 5), 飽和食塩水 (40ml) で洗浄後、乾燥 (Na₂SO₄) した。濃縮して無色の残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:2 ヘキサン-酢酸エタノール) に供して 6.10g (63%) の [12] を無色のシロップとして得た。さらに未反応の [11] を 2.20g (29%) 回収した。
 $[\alpha]_D^{20} -7.82^\circ$ (c 0.435, CHCl₃); $R_f = 0.60$ (3:2 ヘキサ

ン-酢酸エチル); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.29 & 1.48 (s, イソプロピル
 テン CH_3), 2.04 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$), 2.35 (s, CH_3), 3.11 (dd, $J = 5.0$,
 10.0 Hz, $\text{H}_5\text{'a}$), 3.25 (dd, $J = 4.0$, 10.0 Hz, $\text{H}_5\text{'b}$), 4.02 (m, $\text{H}_4\text{'}$),
 4.20 (m, $\text{H}_1\text{'}$ & CH_2OTs), 4.34 (dd, $J = 4.9$, 6.2 Hz, $\text{H}_2\text{'}$), 4.55
 (dd, $J = 4.0$, 6.2 Hz, $\text{H}_3\text{'}$), 7.40 (m, Tr & $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$
 δ 21.48, 25.67, 27.53, 33.33, 64.37, 67.33, 80.79, 82.49, 83.47,
 84.82, 86.83, 114.44, 127.09, 127.85, 128.34, 128.78, 129.77, 143.97。

4.6 3-(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-トリフル- β -D-
 リボフラニール)プロピオニル [13] [12] (5.50g, 9.1 mmol),
 シアン化カリウム (1.77g, 27.3 mmol), ジシクロヘキサノ-18-クラ
 ウン-6 (302 mg, 0.9 mmol) およびアセトニル (40 ml) の混合物
 をアルゴン下 15 時間還流した。⁸⁾ 室温まで冷却後濃縮して残渣
 を得た。これを酢酸エチル (200 ml) で洗浄した。酢酸エチル層を水
 (40 ml) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮、3 ml シリカゲ
 ルカラム クロマトグラフィー (5=1 ヘキサン-酢酸エチル) に供して
 2.90 g (67%) の [13] を白色の固体として得た。mp 120-124°C;
 $[\alpha]_D^{20} -11.9^\circ$ (c 0.345, CHCl_3); $R_f = 0.79$ (1:1 ヘキサン-酢酸エチ
 ル); IR 2242 cm^{-1} (CN); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.33 & 1.52 (s, イソ
 プロピリデン CH_3), 1.93 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2.42 (t-様, $J = 7.3$ Hz, CH_2CN),
 3.17 (dd, $J = 4.5$, 10.0 Hz, $\text{H}_5\text{'a}$), 3.31 (dd, $J = 3.8$, 10.0 Hz, $\text{H}_5\text{'b}$), 3.93
 (m, $\text{H}_4\text{'}$), 4.15 (m, $\text{H}_1\text{'}$), 4.35 (dd, $J = 5.0$, 6.3 Hz, $\text{H}_2\text{'}$), 4.62 (dd, $J =$
 3.8, 6.3 Hz, $\text{H}_3\text{'}$), 7.30 (m, Tr); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 23.78, 25.68, 27.56,
 29.76, 64.39, 82.62, 83.59, 84.51, 86.96, 114.61, 119.06, 127.18,
 127.91, 128.36, 128.82, 143.94。分析値: C, 77.09; H, 6.80; N,
 2.92%。 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}$ としての計算値: C, 76.73; H, 6.65; N, 2.98%。

4.7 3-(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-トリフル- β -D-
 リボフラニール)プロピオン酸エチル [14] [13] (980 mg, 2.1 mmol),
 粉末 KOH (230 mg, 4.2 mmol) および市販のエチレングリコール
 の混合物をアルゴン下 120°C で 20 時間攪拌した。⁹⁾ 反応混合物を室

温まで冷却後、酢酸エチル (250ml), 5% HCl (70ml), および氷 (20ml) の混合物中に混ぜ込んだ。水層を酢酸エチル (50ml x 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を酢酸エチル (5ml) に溶解した後、その中にエーテル溶液のジブチルアミンを加えた。混合物を濃縮してオイルを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5=1 ヘキサン-酢酸エチル) に供して 310 mg (32%) の [14] を無色のシロップとして得た。未反応の [3] を 580 mg (57%) 回収した。 $[\alpha]_D^{20} - 1.51^\circ$ (c 0.265, CHCl_3); $R_f = 0.29$ (5=1 ヘキサン-酢酸エチル); IR 1732 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 と 1.54 (s, イソプロピル基の CH_3), 1.99 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2.52 (t-様, $J = 7.2\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 3.17 (dd, $J = 5.0, 10.0\text{ Hz}$, $\text{H}5'a$), 3.30 (dd, $J = 4.1, 10.0\text{ Hz}$, $\text{H}5'b$), 3.68 (s, OCH_3), 3.93 (m, $\text{H}4'$), 4.12 (m, $\text{H}1'$), 4.36 (dd, $J = 5.0, 6.2\text{ Hz}$, $\text{H}2'$), 4.59 (dd, $J = 3.5, 6.2\text{ Hz}$, $\text{H}3'$), 7.30 (m, Tr); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 25.27, 27.59, 29.12, 30.39, 51.44, 64.57, 82.63, 83.38, 83.48, 84.90, 86.84, 114.31, 127.06, 127.84, 128.34, 128.88, 144.09, 173.39。分析値: C, 74.12; H, 6.89%。 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_6$ として計算値: C, 74.08; H, 6.82%。

4.8 2-(2,3-O-イソプロピルピロリジン-5-O-トリフルオロアセチル)-3-オキサリル酸エチル [16]

ジイソプロピルアミン (1.4 ml, 10 mmol) と $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (1.5 mol dm^{-3} ヘキサン溶液, 7.5 ml, 11 mmol) および THF (10 ml) から使用直前に調整したトリフルオロアセチルピロリジンアミドの溶液中にアルゴン下で [14] (2.5 g, 5 mmol) の THF (20 ml) 溶液を -78°C で加えた。反応混合物を同一温度で 30 分間攪拌した後、その中に酢酸エチル (1.5 ml, 25 mmol) を加えた。 -78°C でさらに 30 分間攪拌した後、 0°C に温度を上げた。反応混合物を 4 時間攪拌後、濃縮した。残渣を 15 ml の乾燥 DMF に溶解させた後、アルゴン下で 20°C でヨウ化エチル (1.5 ml, 25 mmol) で処理した。混合物を 20°C で 12 時間攪拌した後、濃縮した。残渣をベンゼン (30 ml) で抽出した後、飽和食塩水 (10 ml) で洗浄した。水層

をベンゼン(15 ml)で抽出した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮してオイルを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。30:1 ベンゼン-酢酸エチル混合溶媒で溶出すると 2.41 g (90%) の [16] が無色のシロップとして得られた。R_f = 0.40 (9:1 ベンゼン-酢酸エチル); IR 1634 (C=C), 1696 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 と 1.49 (s, イソプロピル基の CH_3), 2.57 (m, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 3.15 (dd, $J = 5.0, 10.3 \text{ Hz}$, H_5a), 3.29 (dd, $J = 4.8, 10.3 \text{ Hz}$, H_5b), 3.69 と 3.75 (s, OCH_3), 4.11 (m, H_1' と H_4'), 4.41 (dd, $J = 3.5, 6.2 \text{ Hz}$, H_2'), 4.42 (dd, $J = 4.0, 6.2 \text{ Hz}$, H_3'), 7.30 (m, Tr と $\text{C}=\text{C}$ 不飽和); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 25.87, 27.64, 28.75, 51.19, 61.35, 64.62, 82.75, 83.19, 83.49, 84.78, 86.79, 106.74, 113.64, 126.78, 127.00, 127.81, 128.96, 144.21, 160.32, 168.50。

4.9 5-[(2,3- O -イソプロピリデン-5- O -トリフルオロ- β -D-リボフラニル)エチル]ウラニル [17] [16] (883 mg, 1.66 mmol), 尿素 (720 mg, 11.6 mmol) および 1 mol dm^{-3} エタノール性トリウムイトキミド溶液 (12 ml, 12 mmol) をアルゴン下 24 時間還流した。減圧下に濃縮した。残渣を 5 ml の水に溶解させた後、 1 mol dm^{-3} の HCl で中和。そしてしばしば酢酸エチル (7 ml \times 3) で抽出した。酢酸エチル層を乾燥(Na_2SO_4)濃縮した。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 ベンゼン-エタノール) に供した。化合物 [17] が白色の泡沫として得られた。収率は 35% (312 mg) であった。[α]_D²⁰ -13.7° (c 0.205, CHCl_3); R_f = 0.26 (7:1 ベンゼン-エタノール); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 と 1.50 (s, イソプロピル基の CH_3), 2.66 (m, CH_2 -ウラニル), 3.26 (m, H_5'), 4.13 (m, H_1' と H_4'), 4.44 (dd, $J = 4.1, 6.3 \text{ Hz}$, H_2'), 4.62 (dd, $J = 3.5, 6.3 \text{ Hz}$, H_3'), 7.30 (m, Tr); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 25.79, 27.58, 30.26, 64.40, 82.41, 82.56, 82.91, 83.56, 84.65, 110.76, 114.42, 127.22, 127.91, 128.87, 138.72, 143.97, 152.57, 164.27; UV λ_{max} (CH_3OH) 264 nm (ϵ 6850)。分析値: C, 70.23; H, 6.23; N, 4.61%。C₃₂H₃₂O₆N₂ としての計算値: C, 71.09; H, 5.97; N, 5.18%。

4-10 5-[(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-トリフルオロエタール性ナトリウムイソキサト)×4IV]-2-4オウラニル [18] [16] (535 mg, 1 mmol), 4オウラニル (532 mg, 7 mmol) およびエタール性ナトリウムイソキサト (7 ml, イソキサトとして 7 mmol) の混合物をアルゴン下 12 時間攪拌した。濃縮後、残渣を水 (10 ml) に溶解した。1 mol dm⁻³ HCl で中和後、酢酸エタール (20 ml, 10 ml × 2) で抽出した。酢酸エタール層を乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮後 TLC 分取 (15=1 プロピルベンゼン-メタノール) に供して [18] を白色の泡沫として得た (378 mg, 68%)。[α]_D²⁰ -14.1° (c 0.255, CHCl₃); R_f = 0.43 (15=1 ベンゼン-メタノール); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 と 1.52 (s, イソプロピリデン CH₃), 2.63 (m, CH₂-2-4オウラニル), 3.24 (m, H_{5'}), 4.16 (m, H_{1'} と H_{4'}), 4.40 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, H_{2'}), 4.60 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, H_{3'}), 7.35 (m, Tr), 10.50 (br, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25.66, 27.68, 30.13, 64.33, 82.61, 82.71, 83.64, 84.50, 87.06, 114.60, 115.28, 127.11, 127.31, 127.94, 128.87, 138.63, 143.83, 144.06, 161.21, 174.93; UV λ_{max} (CH₃OH) 274 nm (ε 11400), 293 (9950)。分析値: m/z, 414.1845。C₂₇H₂₆O₄ として計算値: (M-(B+(CH₂+H))), 414.1859。

4-11 5-[(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-トリフルオロエタール性ナトリウムイソキサト)×4IV] イソキサト [20] [16] (535 mg, 1 mmol), ガマニジン塩酸塩 (669 mg, 7 mmol) および 1 mol dm⁻³ エタール性ナトリウムイソキサト溶液 (7 ml) の混合物をアルゴン下 19 時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣を水 (5 ml) に溶解した。1 mol dm⁻³ HCl で中和後、酢酸エタール (20 ml × 3) で抽出した。乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮後、分取 TLC (15=1 ベンゼン-メタノール) に供し、化合物 [20] を白色の泡沫として得た (350 mg, 65%)。[α]_D²⁰ -2.08° (c 0.24, CH₃OH); R_f = 0.26 (7=1 ベンゼン-メタノール); ¹H NMR (ジメチル-*d*₆ スルホキシド) δ 1.20 と 1.37 (s, イソプロピリデン CH₃), 2.41 (m, CH₂-イソキサト), 3.06 (m, H_{5'}), 3.95 (m, H_{1'} と H_{4'}), 4.47 (m, H_{2'} と H_{3'}), 6.57 (br, NH₂), 7.40 (m, Tr), 11.00 (br, NH); ¹³C NMR

(ジメチル-d6 スルホキニド) δ 25.45, 27.28, 31.10, 64.40, 81.66, 82.70, 83.91, 86.13, 110.24, 113.11, 126.95, 127.80, 128.28, 143.65, 155.22, 163.02; UV λ_{\max} (CH₃OH) 293 nm (ϵ 10300).
 分析値: C, 71.85; H, 6.12; N, 7.06%. (C₃₂H₃₃O₅N₃) とし計算値: C, 71.22; H, 6.16; N, 7.79%

4.12 5-[(β -D-リボフラ)ニル)メチル]ウラシル (ホモフォソイドウリジン) [6] [17] (100 mg, 0.185 mmol) と 10% メタノール性塩化水素溶液 (3 ml) の混合物を 20°C で 40 分間攪拌した。溶媒を減圧濃縮で除いてシロップを得た。これを 2 ml のエーテルで 3 度洗浄した。標題の化合物 [6] (44.4 mg, 93%) が白色の粉末として得られた。mp 184-186°C; $[\alpha]_D^{20}$ -8.15° (c 0.135, CH₃OH); ¹H NMR (ジメチル-d6 スルホキニド) δ 2.36 (m, CH₂-ウラシル), 3.43 (m, H_{5'}), 3.62 (m, H_{1'} と H_{4'}), 3.74 (m, H_{2'} と H_{3'}), 3.1-4.9 (br, OH), 7.27 (m, H₆), 10.69 と 11.00 (br, NH); ¹³C NMR (ジメチル-d6 スルホキニド) δ 30.06 (CH₂-ウラシル), 62.00 (C_{5'}), 71.11, 74.33, 81.10, 84.09 (リボースの C_{1'}-C_{4'}), 127.79, 139.14, 151.23, 164.60; UV λ_{\max} (CH₃OH) 265 nm (ϵ 7130), λ_{\max} (1 mol dm⁻³ HCl) 266 nm (ϵ 7080), λ_{\max} (1 mol dm⁻³ NaOH) 285 nm (ϵ 7100).¹⁷⁾

4.13 5-[(β -D-リボフラ)ニル)メチル]-2-チオウラシル (ホモ-2-チオフォソイドウリジン) [19] [18] (300 mg, 0.539 mmol) と 10% メタノール性塩化水素溶液 (3 ml) の混合物を 20°C で 40 分間攪拌した。溶媒を除いてシロップを得た。これをエーテル (3 ml) で 3 度洗浄した。化合物 [19] が白色の粉末として得られた (133 mg, 90%)。¹H NMR (ジメチル-d6 スルホキニド) δ 2.41 (m, CH₂-2-チオウラシル), 3.42 (m, H_{5'}), 3.61 (m, H_{1'} と H_{4'}), 3.76 (m, H_{2'} と H_{3'}), 4.03 (br, OH), 7.31 (m, H₆), 12.17 と 12.36 (br, NH); ¹³C NMR (ジメチル-d6 スルホキニド) δ 30.12 (CH₂-2-チオウラシル), 61.65 (C_{5'}), 70.86, 74.15, 80.14, 83.96 (リボースの C_{1'}-C_{4'}),

114.49, 139.08, 161.45, 174.42; UV λ_{\max} (CH₃OH) 216, 277, 290 nm (sh), λ_{\max} (1 mol dm⁻³ HCl) 216, 277, 290 nm (sh), λ_{\max} (1 mol dm⁻³ NaOH) 222, 261, 290 nm. \therefore 化合物は非常に吸湿性のため分子吸光係数 (ϵ 値) を得ることが出来なかった。¹⁷⁾

4.14 5-[(β -D-リボフラ)ニル)×4ニル]イソシトシン塩

酸塩 (ホモソライドイソシチジン 塩酸塩) [21] [20] (125 mg, 0.232 mmol) と 10% × 71-ニル性塩化水素溶液 (3 ml) を 20°C で 50 分間攪拌した。濃縮して白色の固体を得た。これをエタニル (2 ml × 3) で共沸した。残渣をエニル (5 ml) で 3 度洗淨した。化合物 [21] が白色の粉末として得られた (62 mg, 91%)。mp 185-188°C; $[\alpha]_D^{20}$ -48.9° (c 0.37, CH₃OH); ¹H NMR (ニ×4ニル-d₆ スルホキニド) δ 2.47 (m, CH₂-イソシトシン), 3.44 (m, H_{5'}), 3.64 (m, H_{1'} と H_{4'}), 3.80 (m, H_{2'} と H_{3'}), 3.8-5.0 (br, OH), 7.59 (s, H₆), 8.49 (br, NH₂); ¹³C NMR (ニ×4ニル-d₆ スルホキニド) δ 29.85 (CH₂-イソシトシン), 61.79 (C_{5'}), 71.00, 74.23, 80.07, 84.30 (リボ-ス₉ C_{1'}-C_{4'}), 113.82, 138.05, 152.28, 160.27; UV λ_{\max} (CH₃OH) 224 (ϵ 11500), 263 nm (7830), λ_{\max} (1 mol dm⁻³ HCl) 223 (ϵ 12300), 264 nm (9420), λ_{\max} (1 mol dm⁻³ NaOH) 232 (ϵ 11300), 281 nm (9100)。分析値: C, 40.27; H, 5.46; N, 13.60%。C₁₀H₁₆O₅N₃Cl · 0.5 H₂O としての計算値: C, 39.91; H, 5.63; N, 13.96%。

4.15 2-[(2,3-0-イソニコロリニ-5-0-トリ4ニル-

β -D-リボフラ)ニル)×4ニル]マレイニド [23] オルニニ性エステニル [16] (1.07 g, 2 mmol) の酢酸エニル (20 ml) 溶液を -78°C でオニンで処理した。乾燥したケッ素ガスで反応混合物中の通じて過剰のオニンを除いた後、ニ×4ニルスルホキニド (1.47 ml, 20 mmol) を加えた。¹⁰⁾ 反応混合物を -78°C で 1 時間、ニで 0°C で 1 時間、最後に 25°C で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して 3-(2,3-0-イソニコロリニ-

5-O-トリチル-β-D-リボフラノシル)ピルピン酸×4H [22] を無色のシロップとして得た。この物質は、IR スペクトルにおいて二重結合に由来する吸収を示さなかった。この粗生成物の乾燥クロロホルム (15ml) 溶液中に 829 mg (2.6 mmol) のカルバモイル×4レントリフェニルホスホン¹¹⁾ の乾燥クロロホルム (10ml) 溶液を加えた。黄色の溶液を 25°C で 30 分間攪拌した。濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10=1 ベンゼン-酢酸エチル) に供して [23] (162 mg, 15%) を得た。3=1 ベンゼン-酢酸エチル混合溶媒を溶出に用いて 2-[(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-トリチル-β-D-リボフラノシル)×4H]アミン×4H [24] (564 mg, 51%) を得た。[23]: $[\alpha]_D^{20} -7.1^\circ$ (c 0.14, CHCl₃); R_f = 0.46 (3=1 ベンゼン-酢酸エチル); IR 3440 (NH), 1781 と 1728 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 と 1.54 (s, イソプロピリデン CH₃), 2.79 (m, CH₂-マレイニド), 3.20 (dd, J = 4.8, 10.5 Hz, H₅a), 3.35 (dd, J = 4.0, 10.5 Hz, H₅b), 4.18 (m, H_{1'} と H_{4'}), 4.45 (dd, J = 4.9, 6.1 Hz, H_{2'}), 4.67 (dd, J = 3.5, 6.1 Hz, H_{3'}), 6.51 (m, H₃), 7.30 (m, Tr), 7.94 (br, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25.53, 27.44, 29.34, 64.03, 81.96, 82.26, 83.47, 84.55, 86.74, 114.56, 127.09, 127.81, 128.59, 129.32, 143.63, 146.39, 171.09; UV λ_{max} (CH₃OH) 221 nm (sh, ε 13500)。分析値: C, 73.42; H, 6.17; N, 2.67%。C₃₂H₃₁O₆N として計算値: C, 73.12; H, 5.95; N, 2.67%。[24]: $[\alpha]_D^{20} -1.6^\circ$ (c 0.32, CHCl₃); R_f = 0.24 (3=1 ベンゼン-酢酸エチル); IR 3470 と 3310 (NH), 1708 と 1668 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 と 1.52 (s, イソプロピリデン CH₃), 2.87 (dd, J = 9.1, 13.1 Hz, H_aH_b C=C), 3.11 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, H_aH_b C=C), 3.24 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, H₅a), 3.38 (dd, J = 4.2, 12.8 Hz, H₅b), 3.74 (s, OCH₃), 4.07 (m, H_{1'} と H_{4'}), 4.45 (dd, J = 5.0, 6.2 Hz, H_{2'}), 4.64 (dd, J = 4.8, 5.0 Hz, H_{3'}), 6.44 (br, NH), 6.97 (s, =CHCONH₂), 7.30 (m, Tr); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25.69, 27.57, 32.24, 51.34, 63.39, 81.64, 82.59, 83.17, 84.25, 87.03, 114.91, 127.29, 127.94, 128.72, 134.00, 135.03, 143.56, 167.08,

167. 14. 分析値: C, 71.34; H, 6.13; N, 2.40%, $C_{33}H_{35}O_7N$
として計算値: C, 71.06; H, 6.33; N, 2.51%,

4-16 2-[(β-D-リボフラ)ニル)×4ル]マレイニド (ホ
モショウドマイシン)[7] [23] (203 mg, 0.387 mmol) と 9:1
CF₃COOH-H₂O (2 ml) の混合物を 25°C で 45 分間攪拌した。濃縮後
TLC 分取 (1:1 酢酸エチル-アセトン) に供し、85 mg (90%) の [7]
を白色の粉末として得た。分析用サンプルはアセトン-ベンゼンから
再結晶した。mp 150-154°C; $[\alpha]_D^{20} -24^\circ$ (c 0.20, CH₃OH);
R_f = 0.38 (1:1 アセトン-酢酸エチル); ¹H NMR (アセトン-d₆) δ
2.70 (m, CH₂-マレイニド), 3.36 (m, H_{5'}), 3.82 (m, H_{1'} と H_{4'}),
4.16 (m, H_{2'} と H_{3'}), 4.0-5.0 (br, OH), 6.56 (m, H₃), 9.52 (br, NH);
¹³C NMR (アセトン-d₆) δ 61.36 (C_{5'}), 70.68, 74.39, 80.10, 84.30 (リボ
スの C_{1'}-C_{4'}), 146.41, 173.32, CH₂-マレイニドは、アセトンのシグ
ナルに重なった; UV λ_{max} (CH₃OH) 221 nm (ε 10200)。¹⁷⁾

4-17 [25] の合成 [22] (2 mmol の [16] から), ヒドラージ
ン酢酸エチル塩酸塩 (620 mg, 4 mmol), 酢酸ナトリウム (328 mg,
4 mmol) および THF-CH₃OH-H₂O (それぞれ 15 ml, 20 ml, 7 ml) の
混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。溶媒を蒸した後、クロロホルム
(50 ml) で抽出した。クロロホルム層を乾燥 (Na₂SO₄), 濃縮した。
粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9:1 ベンゼン-酢酸
エチル) に供した。収量は 585 mg ([16] 基準の収率で 47%) であ
った。R_f = 0.24 (9:1 ベンゼン-酢酸エチル); IR 3270 (NH),
1740 と 1703 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12-1.50 (m, 3H),
1.29 と 1.51 (s, イソプロピルジエン CH₃), 2.6-3.4 (m, 4H), 3.46 と
3.71 (s, OCH₃, 1:3 比), 3.9-4.7 (m, 8H), 7.4 (m, Tr)。

4-18 3-[(2,3-O-イソプロピルジエン-5-O-トリフル
β-D-リボフラ)ニル)×4ル]-5-メトキシカルボニル-4-ヒドロ
キシピラゾール [26] [25] (616 mg, 1 mmol) の x71-IV (10 ml)

溶液中に 1 mol dm^{-3} の α -イソプロピルイソチオシアン (4 ml) 溶液を加えた。反応溶液を 4.5 時間攪拌した¹²⁾ 後、減圧濃縮した。残渣を水 (3 ml) に溶解させた後、 1 mol dm^{-3} HCl で中和した。酢酸エチル (30 ml \times 3) で抽出後、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 ベンゼン-酢酸エチル) に供した。化合物 [26] が白色の泡沫として得られた (210 mg, 37%)。[α]_D¹⁹ - 24° (c 0.23, CHCl_3); $R_f = 0.31$ (3:1 ベンゼン-酢酸エチル); IR 3580-3200 (NH & OH), 1698 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 & 1.54 (s, α -イソプロピルイソチオシアン CH_3), 2.92 (dd, $J = 7.3, 15.9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_a\text{H}_b - \text{C}^{\alpha}\text{C}^{\beta} - \text{H}$), 3.15 (dd, $J = 4.6, 15.9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_a\text{H}_b - \text{C}^{\alpha}\text{C}^{\beta} - \text{H}$), 3.25 (dd, $J = 5.0, 10.5 \text{ Hz}$, H^5a), 3.41 (dd, $J = 4.0, 10.5 \text{ Hz}$, H^5b), 3.95 (s, OCH₃), 4.12 (m, H^1 & H^4), 4.56 (m, H^2 & H^3), 7.32 (m, Tr); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 25.71, 27.56, 28.24, 51.74, 64.26, 82.39, 83.55, 83.87, 84.06, 87.14, 114.63, 127.21, 127.94, 128.82, 143.39, 143.84, 163.29; UV λ_{max} (CH_3OH) 228 nm (sh, ϵ 14200), 268 (4830)。分析値: C, 69.76; H, 6.18; N, 4.62%。C₃₃H₃₄O₇N₂ として計算値: C, 69.46; H, 6.01; N, 4.91%。

4.19 3-[(2,3- β -イソプロピルイソチオシアン-5- β -トリフルオロ- β -D-リボフラノシド) \times 4 IV]-5-カルバモイル-4-ヒドロキシピラゾール IV [27] [26] (320 mg, 0.575 mmol) の α -イソプロピルイソチオシアン (10 ml) 溶液に 0°C で アニモニアガスを通じるとにより飽和させた。混合物を 25°C で 4 日間攪拌した。溶媒を除いた後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 から 1:1 ベンゼン-酢酸エチル) に供して [27] を泡沫として得た (184 mg, 59%)。[α]_D¹⁹ - 25° (c 0.20, CHCl_3); $R_f = 0.25$ (1:1 ベンゼン-酢酸エチル); IR 3580-3200 (NH & OH), 1675 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 & 1.50 (s, α -イソプロピルイソチオシアン CH_3), 2.87 (dd, $J = 7.9, 15.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_a\text{H}_b - \text{C}^{\alpha}\text{C}^{\beta} - \text{H}$), 3.19 (dd, $J = 3.5, 15.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_a\text{H}_b - \text{C}^{\alpha}\text{C}^{\beta} - \text{H}$), 3.21 (dd, $J = 5.5, 10.3 \text{ Hz}$, H^5a), 3.46 (dd, $J = 3.2, 10.3 \text{ Hz}$, H^5b), 4.22 (m, H^1 & H^4), 4.49

(m, H_{2'} & H_{3'}), 5.97 & 6.67 (br, NH₂), 7.30 (m, Tr), 8.03 (br, NH & OH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25.52, 27.43, 28.22, 64.13, 82.05, 83.68, 83.86, 84.08, 87.24, 114.90, 127.21, 127.82, 128.75, 141.40, 143.66, 164.29; UV λ_{max} (CH₃OH) 227 nm (sh, ε 14300), 268 (5100)。分析値: C, 69.37; H, 6.20; N, 7.57%。C₃₂H₃₃O₆N₃ と (2) の計算値: C, 69.17; H, 5.98; N, 7.56%。さらに未反応の [26] を 77 mg (25%) 回収した。

4.20 3-[(β-D-リボフラ)ニル]×4IV-5-カルバモイル
IV-4-ヒドロキシピラゾール (木モピラゾールマイニン) [8]

[27] (220 mg, 0.407 mmol) と q=1 (CF₃COOH-H₂O (4 ml)) の混合物を 25°C で 20 分間攪拌した。濃縮後、TLC 分取 (6=1:2=1 酢酸エチル-アセトン-メタノール-水) に供し、化合物 [8] を白色の粉末として得た (128 mg, 87%)。この粉末をメタノール-エーテルから再結晶して分析用サンプルを得た。mp 109-113°C; [α]_D²¹ -22° (c 0.23, CH₃OH); R_f = 0.24 (6=1:1=1 酢酸エチル-アセトン-メタノール-水); ¹H NMR (D₂O)¹⁸⁾ δ 3.01 (m, CH₂-ピラゾール), 3.73 (m, H_{5'}), 3.90-4.30 (m, H_{1'}, H_{2'}, H_{3'} & H_{4'}); ¹³C NMR (D₂O)¹⁸⁾ δ 30.38 (CH₂-ピラゾール), 64.82 (C_{5'}), 74.25, 77.20, 84.80, 86.78 (リボースの C_{1'}-C_{4'}), 132.31, 169.22; UV λ_{max} (H₂O) 223 (ε 8630), 266 nm (5150), λ_{max} (0.1 mol dm⁻³ NaOH) 235 (ε 4330), 311 nm (5460)¹⁷⁾

4.21 [24] の [23] への変換 不飽和アミド [24]

(557 mg, 1 mmol) の酢酸エチル (15 ml) 溶液中に -78°C でオザンを通じた。過剰のオザンを除くために乾燥窒素ガスを溶液に通じた。ジメチルスルホキシド (0.73 ml, 10 mmol) をこの中に加えた。¹⁰⁾ 反応混合物を -78°C で 1 時間、0°C で 1 時間、最後に 25°C で 1 時間攪拌した。濃縮して粗生成物を得た。これを 7 ml の乾燥クロロホルムに溶解した後、この中に 415 mg (1.30 mmol) のカルバモイル×4レントリフェニルホルン¹¹⁾ の乾燥クロロホルム (3 ml) 溶液を加えた。反応混合

物を 25°C で 30 分間攪拌した。濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。3=1 ベンゼン-酢酸エチルで溶出すると [23] (67 mg, 13%) が得られた。さらに同一溶媒で溶出を続けると [24] (276 mg, 50%) が得られた。化合物 [23] と [24] はすべて同様の点で標品と一致した。

4.22 2-(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-ε-ブチルジメチルシリル-β-D-リボフラノシル)酢酸エチル [28]

2-(2,3-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシル)酢酸エチル [9] ⁵⁾ (5.72 g, 23.3 mmol), ε-ブチルジメチルシリルクロリド (5.41 g, 34.9 mmol), イミダゾール (4.76 g, 69.8 mmol) および DMF (40 ml) の混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。¹⁹⁾ 濃縮後、残渣を酢酸エチル (100 ml) と飽和食塩水 (20 ml) で分配した。有機層を口過、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮してシロップを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5=1 ヘキサン-酢酸エチル) に供し [28] を無色のシロップとして 8.51 g (100%) 得た。R_f = 0.46 (2=1 ヘキサン-酢酸エチル); [α]_D²¹ -13.6° (c 1.62, CHCl₃); IR (=ト) 1738 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.02 (s, ε-C₄H₉(CH₃)₂Si), 0.85 (s, ε-C₄H₉(CH₃)₂Si), 1.29 と 1.46 (s, イソプロピリデン CH₃), 2.58 (d-様, J = 6.1 Hz, CH₂COOCH₃), 3.84 (s, OCH₃), 3.66 (d-様, J = 3 Hz, H_{5'}), 4.02 (m, H_{4'}), 4.28 (m, H_{1'}), 4.38 (dd, J = 4.1, 6.1 Hz, H₂), 4.63 (dd, J = 3.0, 6.1 Hz, H_{3'}); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 17.89, 25.52, 25.82, 27.36, 38.62, 51.34, 63.79, 81.18, 82.06, 84.66, 84.97, 113.74, 170.74。

4.23 4-(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-ε-ブチルジメチルシリル-β-D-リボフラノシル)クロトン酸エチル [29] 使用直前に調製した木素化ジイソブチルアルミニウムアトリエン溶液 (1.6 mol dm⁻³ 溶液, 17.0 ml, 27.1 mmol) を -78°C アルジンを下で [28] (7.51 g, 20.9 mmol) アトリエン (30 ml) 溶液中に 10 分間で加えた。¹⁴⁾ 反応混合物を同一温度でさらに 1 時間攪拌した後、エーテル (30 ml) で

希釈した。この中に注意深く飽和 NH_4Cl (5ml) を加えた。反応混合物を室温まで昇温した後、セライト 545 層を通して口過した。口液を減圧濃縮して 2-(2,3- O -イソプロピリデン-5- O - α -ブチルジメチルシリル- β - D -リボフラノシル)アセトアルデヒド (6.32g, 92%) を無色のシロップとして得た。この物質はさらに精製することなくつぎの反応に用いた。このアルデヒド (6.32g, 19.2 mmol), メトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホラン¹⁵⁾ (20.9g, 65.6 mmol) および乾燥塩化メチレン (60 ml) の混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 ヘキサン-酢酸エチル) に供して [29] (3.98g, 54%) を無色のシロップとして得た。さらに未反応のアルデヒドを 2.28g (36%) 回収した。Rf = 0.53 (2:1 ヘキサン-酢酸エチル); $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -28^\circ$ (c 0.62, CHCl_3); IR (=ト) 1724 (C=O), 1660 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.03 (s, α - $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.83 (s, β - $\text{C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 1.26 と 1.45 (s, イソプロピリデン CH_3), 2.44 (m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.66 (d-様, $J = 3.0 \text{ Hz}$, H_5'), 3.66 (s, OCH_3), 3.94 (m, H_1' と H_4'), 4.24 (dd, $J = 5.0, 6.3 \text{ Hz}$, H_2'), 4.58 (dd, $J = 4.0, 6.3 \text{ Hz}$, H_3'), 5.86 (dt, $J = 1.4, 16.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CHCOOCH}_3$), 6.90 (dt, $J = 7.0, 16.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CHCOOCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 18.32, 25.57, 25.88, 27.47, 36.32, 51.16, 63.67, 81.99, 83.19, 84.53, 84.77, 114.08, 123.41, 144.30, 166.46。分析値: M/Z 371.1873。 $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{Si}$: (M- CH_3), 371.1890。

4.24 3-メトキシカルボニル-4-[(2,3- O -イソプロピリデン-5- O - α -ブチルジメチルシリル- β - D -リボフラノシル)メチレン]エーテル
30] [29] (3.83g, 9.92 mmol) のエーテル (10 ml) 溶液を 0°C に冷却した。この中にジブツメタン (49.6 mmol) のエーテル (50 ml) 溶液を加えた。黄色の溶液を 25°C で 12 時間攪拌した後、濃縮して 3-メトキシカルボニル-4-[(2,3- O -イソプロピリデン-5- O - α -ブチルジメチルシリル- β - D -リボフラノシル)メチレン]-2-エーテルリンを黄色のシロップとして 4.25g (100%) 得た。この物質はさらに精製しなかった。このエーテルリン (4.25g, 9.92 mmol), 乾燥 NaHCO_3

(4.17g, 49.6 mmol) の乾燥クロロホルム (50ml) の混合物中に臭素のクロロホルム溶液 (1.0 mol dm^{-3} 溶液, 16.9 mmol) を加えた。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した後、10% ナオ硫酸ナトリウム (30ml) を加えた。20 分攪拌後、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (20ml x 3) で抽出した。有機層を合わせて乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン - 酢酸エチル) に供した。ヒラジ - IV [30] が無色のシロツブとして得られた (1.27g, 30%)。 $R_f = 0.29$ (1:1 ヘキサン - 酢酸エチル); $[\alpha]_D^{21} -25^\circ$ ($c 1.5, \text{CHCl}_3$); IR 3460 (NH), 1728 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.03 (s, $\pm\text{-C}_4\text{H}_9$ ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$)), 0.90 (s, $\pm\text{-C}_4\text{H}_9$ ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$)), 1.32 と 1.52 (s, イソプロピル CH_3), 3.10 (m, CH_2 - ヒラジ - IV), 3.74 (d-様, $J = 4.0 \text{ Hz}$, H_5'), 3.94 (s, OCH₃), 4.0 - 4.3 (m, H_1' と H_4'), 4.40 (dd, $J = 4.1, 6.1 \text{ Hz}$, H_2'), 4.66 (dd, $J = 3.8, 6.1 \text{ Hz}$, H_3'), 7.70 (br s, H_5); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 18.20, 25.53, 25.78, 27.37, 28.92, 51.30, 63.78, 82.05, 84.26, 84.67, 113.67, 120.02, 132.51, 138.26, 162.67; UV λ_{max} (CH_3OH) 221 nm (ϵ 7350)。分析値: M/z 426.2181。 $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2\text{Si}$ として計算値: M, 426.2186。

4.25 3-カルバモイル-4-[(β -D-リボフラニル) \times 4 IV] ヒラジ - IV [32] ヒラジ - IV [30] (1.00g, 2.35 mmol) のメタノール (50ml) 溶液を 0°C でアンモニアガスで飽和した。反応混合物を 25°C で 4 日間攪拌した。溶媒を除いて黄色の粉末を得た。これを TLC 分取 (1:2 ヘキサン - 酢酸エチル) に供して 3-カルバモイル-4-[(2,3-O-イソプロピリデン-5-O- β -D-リボフラニル) \times 4 IV] ヒラジ - IV [31] (313mg, 32%) を白色の粉末として得た。この化合物は酢酸エチルから再結晶した。mp 202 - 204°C 。さらに未反応の [30] を 630mg (63%) 回収した。 $R_f = 0.15$ (1:1 ヘキサン - 酢酸エチル); $[\alpha]_D^{20} -15^\circ$ ($c 0.15, \text{CH}_3\text{OH}$); IR 3200 - 3540 (NH と NH_2), 1678 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) δ 0.05 (s, $\pm\text{-C}_4\text{H}_9$ ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$)), 0.91 (s, $\pm\text{-C}_4\text{H}_9$ ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$)), 1.15 と 1.33 (s, イソプロピル CH_3), 3.00 (m, CH_2 - ヒラジ - IV), 3.64 (m, H_5'),

3.82 (m, H_{1'}), 4.08 (m, H_{4'}), 4.40 (dd, $J = 3.5, 6.5$ Hz, H_{2'}),
 4.55 (dd, $J = 3.2, 6.5$ Hz, H_{3'}), 6.30 & 6.98 (br, NH₂), 7.60 (m,
 H₅), 11.10 (br, NH); ¹³C NMR (≡⁴H₁₁-d₆ スルホキニド) δ 17.96,
 25.41, 25.79, 27.25, 28.31, 63.74, 81.71, 84.02, 84.15, 84.36,
 112.78, 117.27, 130.52, 130.63, 164.55; UV λ_{max} (CH₃OH) 221
 nm (ε 7800). 分析値: C, 55.69; H, 8.22; N, 10.14%。

C₁₉H₃₃O₅N₃ Si と 17 の計算値: C, 55.45; H, 8.08; N, 10.21%

アニド [31] (300 mg, 0.730 mmol) と 9-1 トリフルオロ酢酸-
 水 (3 ml) の混合物を 25°C で 10 分間攪拌した。濃縮後、粗生成物を
 エーテル (3 ml × 3) で洗浄した。化合物 [32] が吸湿性の白色の粉末
 として得られた (159 mg, 85%)。¹H NMR (≡⁴H₁₁-d₆ スルホキニド)
 δ 2.92 (m, CH₂-C^oラ^y-H), 3.21 (m, H₅), 3.64 (m, H_{1'}, H_{2'}, H_{3'} &
 H_{4'}), 4.4 - 5.8 (br, OH), 7.10 (m, H₅), 7.10 & 7.64 (br, NH₂);
¹³C NMR (≡⁴H₁₁-d₆ スルホキニド) δ 29.18 (CH₂-C^oラ^y-H),
 62.76 (C_{5'}), 72.34, 75.09, 84.02, 85.14 (リボ^o-ス^o C_{1'}-C_{4'}),
 119.38, 132.02, 132.15, 165.84; UV λ_{max} (CH₃OH) 222 nm.¹⁷

5 文献および註

- 1) ショウドマイシン[2]は非常に強力な抗バクテリア作用と抗ガン活性を示す。ピラゾマイシン[3]は強力な抗ウィルス作用を示す。プロイドウリジン[1]は mRNA の構成成分の一つである。総説:
- a) R. J. Suhadolnik, "Nucleoside Antibiotics", Wiley-Interscience, New York, N.Y., 1970, Chapters 9 and 10; b) P. Roy-Burman, "Analogues of Nucleic Acid Components", Springer-Verlag, New York, N.Y., 1970; c) S. Nakamura and H. Kondo, Heterocycles, 8, 583 (1977); d) L. Goodman, "Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry", P. O. P. Ts'o, Ed., Academic Press, New York, 1974, Vol. 1, p 93; e) G. D. Daves, Jr. and C. C. Cheng, Prog. Med. Chem., 13, 303 (1976); f) S. Hanessian and A. G. Pernet, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 33, 111 (1976); g) S. D. Gero, J. Cleophax, D. Mercier, and A. Olsker, "Synthetic Methods for Carbohydrates", H. S. Khadem, Ed., American Chemical Society, Washington, D.C., 1976, p 64; h) Y. Mizuno, O. Mitsunobu, and T. Tata, "Synthesis of Nucleosides and Nucleotides", Maruzen, Tokyo, 1977, pp 16--32; i) T. Sato and R. Noyori, Kagaku (Chemistry), 33, 74 (1978); j) K. Galankiewicz, Khim. Geterotsikl. Soedin, 1978, 723; k) S. R. James, J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides, 6, 417 (1979); H. Ogura and H. Takahashi, J. Synth. Org. Chem. Jpn., 38, 756 (1980); m) T. Sato and R. Noyori, ibid., 38, 862 (1980); n) T. Sato and R. Noyori, ibid., 38, 947 (1980); M. Ohno, "Anticancer Agents Based on Natural Product Models", J. M. Cassady and J. D. Dourous, Ed., Academic Press, New York, N.Y., 1980, p 73.
- 2) M. Bobek, J. Farkas, and F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun., 34, 1684 (1969); A. Holy, ibid., 35, 81 (1970).
- 3) 木毛 C-ヌクレオシド という言葉は、最初 Gensler により^{3a)} 提出された。これらのヌクレオシドの合成はこれまでに二つしか報告されていはい。 a) W. J. Gensler, S. Chan, and D. B. Bell, J. Am. Chem. Soc.,

- 97, 436 (1976); b) Idem, J. Org. Chem., 46, 3407 (1981); c) J. A. Secrist III ibid., 43, 2925 (1978).
- 4) この項の一部はすでに公表済みである。 T. Sato, K. Marunouchi, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1979, 3669; T. Sato and R. Noyori, Heterocycles, 13, 141 (1979).
- 5) H. Ohrui, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, and S. K. Byram, J. Am. Chem. Soc., 97, 4602 (1975).
- 6) 総説: a) R. Noyori, Ann. N.Y. Acad. Sci., 295, 225 (1977); b) Idem, Acc. Chem. Res., 12, 61 (1979); c) Y. Hayakawa and R. Noyori, Org. React., 印刷中.
- 7) a) R. Noyori, T. Sato, and Y. Hayakawa, J. Am. Chem. Soc., 100, 2561 (1978); b) T. Sato, R. Ito, Y. Hayakawa, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1978, 1829.
- 8) J. W. Zubrick, B. I. Dunbar, and H. D. Durst, Tetrahedron Lett., 1975, 71.
- 9) C.-T. Peng and T. C. Daniel, J. Am. Chem. Soc., 77, 6682 (1955).
- 10) J. J. Pappas, W. P. Keaverrey, E. Gancher, and M. Berger, Tetrahedron Lett., 1966, 4273.
- 11) a) S. Trippett and D. M. Walker, J. Chem. Soc., 1959, 3874; b) G. Trummlitz, D. B. Repke, and J. G. Moffatt, J. Org. Chem., 40, 3352 (1975).
- 12) 環化は Just の方法に従って行った。 G. Just and S. Kim, Can. J. Chem., 55, 427 (1977).
- 13) この項の一部はすでに公表済みである。 T. Sato and R. Noyori, Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 1195 (1980).
- 14) L. I. Zakharkin and I. M. Khorlina, Tetrahedron Lett., 1962, 619.
- 15) O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Ruegg, G. Ryser, and P. Zeller, Helv. Chim. Acta, 40, 1242 (1957).
- 16) a) J. G. Buchanan and J. C. P. Schwarz, J. Chem. Soc., 1962, 4770; b) J. Lehrferd, J. Org. Chem., 32, 2544 (1967).
- 17) 正確な分析値をこのヌクレオシドでは得ていない。しかし構造の正しさは前段階のアセトニド体で確立している。
- 18) 3-(トリメチルシリル)プロピオン酸-d₄ナトリウムを内部基準に用いた。

19) E. J. Corey and A. Venkateswarlu, J. Am. Chem. Soc., 94, 6190 (1972).

General Synthesis of C-Nucleosides

(Summary of Thesis)

Research Director:

Tsuneo Sato

Professor Ryoji Noyori

March, 1983

The stereocontrolled, general synthesis of C-nucleosides starting from inexpensive non-carbohydrate substances has been accomplished. Construction of the ribose skeleton, a key operation, relies on the efficiency of the [3 + 4] cyclocoupling reaction between polybromo ketones and furans aided by low-valent transition metals which leads to 8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one structures.

Pseudouridine and its analogues such as 2-thiopseudouridine, pseudoisocytidine, 6-azapseudouridine, and 6-aza-2-thiopseudo-uridine have been synthesized from (1 \underline{R} ,6 \underline{S} ,7 \underline{S} ,8 \underline{R})-7,8-isopropylidene-dioxy-3,9-dioxabicyclo[4.2.1^{1,6}]nonan-4-one. Showdomycin is also obtainable from the common intermediate. A variety of pyrimidine C-nucleosides bearing branched-chain sugars have been synthesized starting from adequately substituted (1 \underline{R}^* ,6 \underline{S}^* ,7 \underline{S}^* ,8 \underline{R}^*)-7,8-isopropylidenedioxy-3,9-dioxabicyclo[4.2.1^{1,6}]nonan-4-ones in only three steps.

In addition, the straightforward synthesis of homo-C-nucleosides has been achieved, which allows the synthesis of homopseudouridine, homoshowdomycin, homopyrazomycin, etc.

論文リスト副論文

- (1) A Stereocontrolled General Synthesis of C-Nucleosides.
 C-ヌクレオシドの立体特異的-一般合成法。
 R. Noyori, T. Sato, and Y. Hayakawa, J. Am. Chem. Soc., 100,
 2561 (1978).
- (2) Stereocontrolled Synthesis of Showdomycin and 6-Azapseudouridine.
 ショウドマイシンと6-アザプソイドウリジンの立体特異的合成法。
 T. Sato, R. Ito, Y. Hayakawa, and R. Noyori, Tetrahedron Lett.,
 1978, 1829.
- (3) Synthesis of Pseudouridines Modified at C-5' Position.
 5'位を修飾したプソイドウリジンの合成法。
 T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1978,
 4403.
- (4) A Convenient Route to 5'-Modified Pseudoisocytidines and
 2-Thiopseudouridines.
 5'位を修飾したプソイドイシチジンと2-チオプソイドウリジンの簡便合成法。
 T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Chem. Lett., 1978, 1297.
- (5) A Stereocontrolled Synthesis of C-4' Alkylated Pyrimidine
 C-Nucleosides.
 C-4'位がアルキル置換したピリミジンC-ヌクレオシドの立体特異的合成法。
 T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1979,
 2897.

- (6) A General, Stereocontrolled Entry to Pyrimidine Homo-C-Nucleosides
 ピリミジンホモ-C-ヌクレオシドの立体特異的一般合成法。
 T. Sato, K. Marunouchi, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1979, 3669.
- (7) Synthesis of Homoshowdomycin and Homopyrazomycin.
 ホモショウドマイシンとホモピラゾマイシンの合成法。
 T. Sato and R. Noyori, Heterocycles, 13, 141 (1979).
- (8) Synthesis of 4'-Hydroxymethylated Pyrimidine Ribo-C-Nucleosides.
 4'位がヒドロキシメチル化されたピリミジンリボ-C-ヌクレオシドの合成法。
 T. Sato and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 21, 2535 (1980).
- (9) Synthesis of 4'-Phenylated Pyrimidine C-Nucleosides.
 4'位がフェニル化されたピリミジンC-ヌクレオシドの合成法。
 T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Heterocycles, 14, 761 (1980).
- (10) Stereocontrolled Synthesis of 1',4'-Dialkylated Pyrimidine Ribo-C-Nucleosides.
 1',4'位がジアルキル化されたピリミジンリボ-C-ヌクレオシドの立体特異的合成法。
 T. Sato, M. Watanabe, and R. Noyori, Chem. Lett., 1980, 679.
- (11) Synthesis of 3-Carbamoyl-4-[(β -D-ribofuranosyl)methyl]pyrazole, a Pyrazole Homo-C-Nucleoside.
 3-カルバモイル-4-[(β -D-リボフラニル)メチル]ピラゾール, -79ピラゾールホモC-ヌクレオシドの合成
 T. Sato and R. Noyori, Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 1195 (1980).

(12) Synthesis of 2'-Methylated Pyrimidine C-Nucleosides.

2'位がメチル化されたピリミジン C-ヌクレオシドの合成法。

T. Sato, H. Kobayashi, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 21, 1971 (1980).

(13) Stereocontrolled Entry to Pyrimidine Hamamelo-C-Nucleosides.

ピリミジンハマメロ-C-ヌクレオシドの立体特異的合成法。

T. Sato, H. Kobayashi, and R. Noyori, Heterocycles, 15, 321 (1981).

参 考 論 文

- (1) A Stereocontrolled General Synthesis of C-Nucleosides.
C-ヌクレオシドの立体特異的-一般合成法。
 T. Sato, Y. Hayakawa, and R. Noyori, Nucleic Acids Research,
No.3, 27 (1977).
- (2) The Use of Zinc/Silver Couple in the Cyclocoupling Reaction of
 Polybromo Ketones and Furan.
 ポリブromoケトンとフランとの環化付加反応における亜鉛/銀合金の使用。
 T. Sato and R. Noyori, Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 2745 (1978).
- (3) Synthesis of Novel Pyrimidine C-Nucleosides.
 新規なピリミジンC-ヌクレオシドの合成法。
 T. Sato and R. Noyori, Nucleic Acids Research, No.5, 257 (1978).
- (4) Synthesis of C-Nucleosides.
C-ヌクレオシドの合成法。
 T. Satō and R. Noyori, Kagaku, 33, 494 (1978).
- (5) Novel C-Nucleosides Synthesis.
 新しいC-ヌクレオシドの合成法。
 R. Noyori and T. Sato, Kagaku no Ryoiki Zokan, No.128, 169
 (1980).
- (6) The Stereocontrolled Synthesis of Homo-C-Nucleosides.
 ホモC-ヌクレオシドの立体特異的合成法。
 T. Sato and R. Noyori, Nucleic Acids Research, No.6, 19 (1979).

- (7) Synthesis of C-Nucleosides.-Using the Naturally Occuring Derivative and Sugars.-

C-ヌクレオシドの合成。-天然物の変換および糖類の利用-

T. Sato and R. Noyori, J. Synth. Org. Chem. Jpn., 38, 862 (1980).

- (8) Synthesis of C-Nucleosides Starting from Non-Carbohydrate Precursors.

非糖類を出発物質に用いるC-ヌクレオシドの合成。

T. Sato and R. Noyori, J. Synth. Org. Chem. Jpn., 38, 947 (1980).

- (9) Remote Substituent Effects in the Baeyer-Villiger Oxidation. I. Through-Bond γ substituent Effect on the Regioselectivity.

Baeyer-Villiger 酸化における遠隔置換基効果. I. 位置選択性に影響する結合を経た置換基効果.

R. Noyori, T. Sato, and H. Kobayashi, Tetrahedron Lett., 21, 2569 (1980).

- (10) Remote Substituent Effects in the Baeyer-Villiger Oxidation. II. Regioselection Based on the Hydroxy Group Orientation in the Tetrahedral Intermediate.

Baeyer-Villiger 酸化における遠隔置換基効果. II. 正四面中間体中の水酸基の配向性に基づく位置選択性.

R. Noyori, H. Kobayashi, and T. Sato, Tetrahedron Lett., 21, 2573 (1980).