



光学活性 1,2,3-三置換シクロプロパンヌクレオシドの合成 Synthesis of optically active 1,2,3-tri-substituted cyclopropane nucleosides

南貴覚、福多洗太朗、星谷尚亨、福田隼、渡邊瑞貴、周東智（北大院薬）

医薬品として用いられている代表的なヌクレオシドアナログの一つに、抗ヘルペスウイルス薬のアシクロビルがある (Figure 1)。アシクロビルの構造の特徴として、ヌクレオシド糖部に相当する部位が柔軟な鎖状のことが挙げられる。この鎖状構造に剛直なシクロプロパン骨格を導入したシクロプロパンヌクレオシド (CPN) が今日までに報告されている。辻らにより合成された 1,1,2-三置換 CPN (A-5021, Figure 1) はアシクロビルの 20 倍以上の強力な抗ウイルス活性を有し、A-5021 とそのエナンチオマー体では抗ウイルス活性に約 100 倍の差がある¹⁾。すなわち、シクロプロパンで核酸塩基部とヒドロキシ基を強固に配座制御した CPN は、強力な薬効を示す新たなヌクレオシドアナログとして期待される。

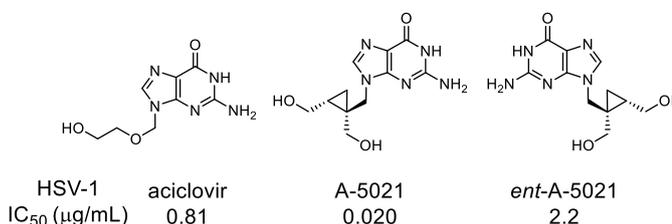
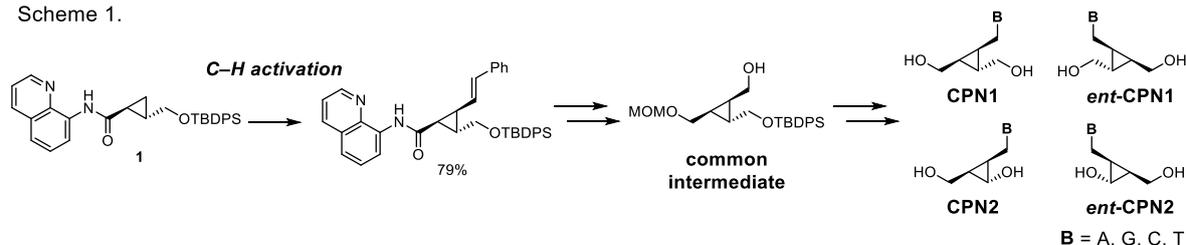


Figure 1. Structures and antiviral activities

しかし、一般に多置換シクロプロパン骨格の構築は難しく、CPN の報告例は少ない。特に、光学活性 1,2,3-三置換 CPN の報告は Guo らの一例のみである²⁾。今回、我々は種々の光学活性 1,2,3-三置換 CPN (CPN1, CPN2) とそのエナンチオマーの効率的な合成経路の確立を目指した (Scheme 1)。その合成で鍵となるのは光学活性 1,2,3-三置換シクロプロパン骨格の構築である。本骨格の構築には、これまで当研究室で報告してきたシクロプロパンに対する C-H 活性化反応³⁾を利用することとした。

8-アミノキノリンを配向基として用いた C-H 活性化反応により、**1** に位置および立体選択的にスチリル基を導入した。その後、アミドの還元とスチリル基の酸化的開裂を経て共通中間体を合成した。さらに、標的化合物の対称性を利用して **CPN1** と **ent-CPN1** を同一の共通中間体から合成した。本発表では **CPN2** の合成の検討結果についても報告する予定である。

Scheme 1.



<参考文献>

- 1) Tsuji, T., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1284
- 2) Guo, H.-M., *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 3627
- 3) a) Hoshiya, N., *et al.*, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 6202, b) Hoshiya, N., *et al.*, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 48, c) Hoshiya, N., *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 2535

発表者紹介

氏名 南貴覚 (みなみたかあき)
所属 北海道大学大学院 生命科学院
生命科学専攻 生命医薬化学コース
学年 修士一年
研究室 創薬有機化学研究室

