

Title	ヌクレオシドのリン酸化に関する研究
Author(s)	吉川, 雅晴
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29988">http://hdl.handle.net/11094/29988</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	よし 吉	かわ 川	まさ 雅	はる 晴
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	1826	号	
学位授与の日付	昭	和	44	年
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	ヌクレオシドのリン酸化に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授	金子	武夫	
	(副査) 教授	松島	祥夫	教授
		中川	正澄	教授
			村田	一郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

ヌクレオシドから 5'-ヌクレオチドを合成する研究は、主に 2' と 3'-位の水酸基の適当な保護と、活性なリン酸化剤の探索に向けられてきた。しかし反応工程の複雑さや、副生物の生成、さらにヌクレオチド収率の低さなど、いろいろの問題を残してきた。最も簡単な唯一の例は、ピリジンを溶媒に用い、オキシ塩化リンで、2', 3'-O- イソプロピリデンヌクレオシドをリン酸化した Levene らの方法であったが、ピリジンに可溶なヌクレオシド誘導体のみ適用できるものであり、追試の結果、かなりの副生物を認めた。著者は、このオキシ塩化リンを中心に、ハロゲン化合物を用いるリン酸化反応について研究し、数々の知見を得た。

第1章は、2', 3'-O- イソプロピリデンヌクレオシドのオキシ塩化リンによるリン酸化について詳述した。酸に不安定なグリコシド結合を有するヌクレオシド類の反応には、一般に塩基性の溶媒が用いられてきたが、著者は初めて大過剰のオキシ塩化リンと 2', 3'-O- イソプロピリデンヌクレオシドを直接反応させることを試み、冷却下の反応において 5'-ヌクレオチドが生成することを見出した。この反応は、反応溶液に少量の水を加えることによって著しく促進されたが、この効果が水とオキシ塩化リンとの反応によって生成するジクロルリン酸にあることを明らかにした。この反応の今一つの興味深い結果は、プリンリボヌクレオシド類の反応性が、2-位に活性水素を有する置換基の存在によって、大きく影響されることであった。この反応性の低下は、2-位の置換基と 5'-位の水酸基との間の水素結合にもとづくものと考え、これらの2-位の置換基のすべての活性水素をメチル基におきかえたヌクレオシド類の反応性を研究し、このことを確めた。

この反応において、反応条件の変更が、数種の興味深いヌクレオシド誘導体の生成を惹き起こした。第2章は、2', 3'-O- イソプロピリデンイノシンおよびグアノシンとオキシ塩化リンとの

反応によって生成するヌクレオシド誘導体の生成条件とその単離および同定について記述した。生成物は 5'-クロロヌクレオシド, 3', 5'-シクロヌクレオシドおよび後者のプリン塩基の開環によって生成するシクロイミダゾールヌクレオシド類であり, 数種の新規化合物を含んだ。シクロ化はグアノシンにおいて起こり易く, 開環はシクロイノシンについてのみ生じることを見出し, それらの生成機構についても考察した。

第3章では, 本研究の大きな目的の一つである無保護ヌクレオシドの選択的リン酸化による 5'-ヌクレオチドの合成について研究した。選択的リン酸化は, これまでも多くの研究者に興味をもたれてきたが, 選択性の高い手法は見い出されてきていない。著者は反応促進剤の研究と反応溶媒の検索を行ない, リン酸トリアルキルにすぎれた性質を見い出した。即ち, リン酸トリアルキルの存在下に大過剰のオキシ塩化リンと 2', 3'-O-イソプロピリデンヌクレオシドを反応させると, リン酸化が著しく促進されるばかりでなく, リン酸トリメチルやリン酸トリエチルの場合には, 過剰のオキシ塩化リンをリン酸トリアルキルで置きかえることも可能であった。この手法は, 無保護ヌクレオシドの反応に特に有効であり, リン酸化は 5'-位の水酸基に優先的に進行した。この選択性は, 反応溶液中に少量の酸を存在させることによって更に向上し, 5'-ヌクレオチド収率は90%にも達した。この方法は四塩化ピロリン酸によるリン酸化反応への応用についても研究され, 反応性の低いヌクレオシド類でリン酸化収率のかなりの向上を認めた。

第4章においては, オキシハロゲン化リンよりも更に活性な三ハロゲン化リンとヌクレオシド類の反応を研究した。三価リン化合物の親核的性質から予想されるように, 三ハロゲン化リンはヌクレオシド類と直接には反応しなかった。しかし, 適当な有機リン化合物, 例えばリン酸トリアルキルまたはアリール, 亜リン酸トリアルキル, またはトリアルキルホスフィンオキシドの存在下において, 著しい活性を示し, 容易にヌクレオシド亜リン酸エステルを与えた。特にリン酸トリメチルはこの反応に極めて有効であり, リン酸トリメチルの存在下に, それぞれ適当に保護されたヌクレオシドと三塩化リンとを作用させて, 相当する 2' (または3') と 5'-亜リン酸エステルを合成した。これらの有機リン化合物は夫々三ハロゲン化リンと作用し合って活性な亜リン酸化剤を形成していることが考えられるが, 本章ではそれらの反応機構についても考察した。ヌクレオシド亜リン酸エステルの酸化による相当するリン酸エステルの合成は, 一般の酸化条件下では塩基部またはリボース環の酸化分解をひき起こした。しかし亜リン酸化反応生成物であるヌクレオシドジハロ亜リン酸を部分加水分解してモノハロ亜リン酸エステルにしたのち, ハロゲンで酸化することにより初めて都合良くリン酸エステルに変えることができた。この方法を応用する無保護ヌクレオシドからの 2' (または3'), 5'-ジリン酸エステルの合成には, 2' (または3') 一位と 5'-位の水酸基の反応性およびそれぞれのジハロ亜リン酸エステルの安定性の大きな違いが大きな障害となった。しかし第3章に示したオキシ塩化リンによる 5'-位のリン酸化と三ハロゲン化リンによる 2' (または3') 一位の亜リン酸化の有効な組合せにより, その目的を達成した。

## 論文の審査結果の要旨

ヌクレオシドから 5'-ヌクレオチドを合成する研究は従来主に 2', 3' 位水酸基の適当な保護と活性なリン酸化剤の探索に向けられてきたが、まだ多くの問題が残されている。吉川君の論文はオキシ塩化リンやハロゲン化リンなど簡単なリン酸化剤を用いるヌクレオシド類のリン酸化反応を詳細に研究したもので、4章より成っている。

第1および第2章では従来用いられてきた塩基性溶媒中での反応を棄て、過剰のオキシ塩化リンと 2', 3'-O- イソプロピリデンヌクレオシドを直接冷却下 (0~15°C) に反応させると 5'-ヌクレチドが生成し、この反応が少量の水の添加によって著しく促進されることを見出し、その効果がジクロルリン酸の生成によることを明らかにした。またこの反応は2位に活性水素を持った置換基の存在で反応性が著しく低下したが、これは 5' 位水酸基と 2 位置換基との間の水素結合に原因することを実験的に証明した。さらに、この反応において反応温度の上昇が数種の興味ある新しいヌクレオシド誘導体を生成し、これらが 5'-クロルー、3, 5'-シクローおよびシクロイミダゾールヌクレオシド類であることを明らかにし、それらの生成機構を考察した。

第3章では主として無保護ヌクレオシドの選択的リン酸化による 5'-ヌクレオチドの合成を取扱っている。著者はオキシ塩化リンによる前述のリン酸化反応に対して低級のリン酸トリアルキルが反応促進並びに溶媒として優れた効果を示すことを見出した。この方法は特に無保護ヌクレオシドのリン酸化に有効で、リン酸化は 5' 位の水酸基に90%の収率で優先的に進行した。

第4章は三ハロゲン化リンとヌクレオシド類との反応に関するものである。この試薬は直接にはヌクレオシド類と反応しにくい、適当な有機リン化合物、たとえばリン酸トリアルキル、リン酸トリアリール、亜リン酸トリアルキルおよびトリアルキルホスフィンオキシドなどの存在下では著しい活性を示した。特にリン酸トリメチルは極めて有効で、それぞれ適当に保護されたヌクレオシドから相当する2' (また3') と 5'-亜リン酸エステルが好収率で得られ、これらをモノハロ亜リン酸エステルに部分加水分解した後ハロゲンで酸化することによってリン酸エステルへ円滑に誘導できた。このような有機リン化合物の効果はこのものと三ハロゲン化リンとから活性な亜リン酸化剤を形成することによると考え、それらの反応機構について考察した。

以上吉川君は簡単なリン酸化剤によるヌクレオシド類のリン酸化について詳しく研究して多くの新知見を得た。特に無保護ヌクレオシド類から選択的にリン酸化する方法は 5'-ヌクレオチドの大量合成への途を拓いたもので核酸関連物の化学に寄与したところ大きい。よって本研究は理学博士の学位論文として十分価値あるものと認められる。