

Title	Adenine系Cyclonucleosideの合成とその性質について
Author(s)	金子, 正勝
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/30103">http://hdl.handle.net/11094/30103</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

【 3 】

氏名・(本籍)	かね 金	こ 子	まさ 正	かつ 勝
学位の種類	薬学博士			
学位記番号	第 1955 号			
学位授与の日付	昭和 45 年 3 月 30 日			
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当			
学位論文題目	Adenine 系 Cyclonucleoside の合成とその性質について			
論文審査委員	(主査) 教授 池原 森男			
	(副査) 教授 吉岡 一郎 教授 堀井 善一 教授 田村 恭光			

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

Nucleoside は生物の遺伝をつかさどる核酸の構成要素であると同時に、生物の酵素反応に必要な補酵素の構成成分でもある。また、Nucleoside 自体で、あるいはほかの成分と結合して、抗生物質としても見出されている。

Nucleoside はこのように生物にとって重要な働きをする物質の主要な成分であるので、それ等の物質の構造と機能との関係を明らかにするという意味において、また、antimetabolite としての新化学療法剤合成の興味もあり、Nucleoside の類縁化合物を合成し、その諸性質を調べる事は大きな意味を持っている。

Nucleoside の類縁化合物を合成する優れた方法として、Nucleoside の塩基部分と糖部分との間に anhydrobond を持った cyclonucleoside を中間体として用いる方法があるが、Purine 系 nucleoside では Pyrimidine 系 nucleoside にみられるような種々の cyclonucleoside はまだ合成されていなかった。

そこで筆者は Adenine 系 cyclonucleoside の化学的、物理的性質を調べる事を目的として、種々の adenine 系 cyclonucleoside を合成し、その水解反応と物理的諸性質の測定を行ない、比較検討した。

第一章 Adenine 系 Cyclonucleoside の合成

第一節 8-Brmoadenosine 誘導体の選択的 sulfonyl 化反応

8-Bromoadenosine 及びその 5' 位を Trityl 基, Benzoyl 基, Acetyl 基で保護した化合物を Dimethyl Formamide (DMF) 中で水素化ナトリウムを用いて糖部分の水酸基を解離させた後に

2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonyl Chloride (TPS-Cl) を反応させて 5' 位に Trityl 基の入ったものでは 2'-isomer と 3'-isomer の比がほぼ 3:1 で, Benzoyl 基, Acetyl 基の場合にはほぼ 1:1 の比で, また保護基のない 8-Bromoadenosine ではわずかに 3'-isomer の方が多く生成する事を見出し, 従来比較的困難とされていた選択的 sulfonyl 化反応に成功し, しかも 2'-isomer と 3'-isomer を容易に再結晶で収率よく分離する事が可能になった。

#### 第二節 8,2'-S-cycloadenosine, 8,3'-S-cycloadenosine, 及び 5'-O-trityl-8,2'-S-cycloadenosine の合成

第一節で得た 8-Bromo-2'-O-TPS-adenosine, 8-Bromo-3'-O-TPS-adenosine 及び 5'-O-Trityl-2'-O-TPS-adenosine を DMF 中で NaSH と反応させて好収率で上記物質を得た。

#### 第三節 8,2'-O-cycloadenosine, 8,3'-O-cyclo-2'-deoxyadenosine, 及び 8,3'-O-cycloadenosine の合成

第一節で得た 8-Bromo-2'-O-TPS-adenosine を酢酸, 無水酢酸の混合溶媒中で酢酸ナトリウムと反応させ, 8 位に水酸基を導入した後に DMF 中酢酸ナトリウム, 又はメタノール中 NH<sub>3</sub> ガスと加熱する事により好収率で 8,2'-O-cycloadenosine を得た。

また, 2'-deoxyadenosine から出発して, 8 位をブロム化し, 5' 位を Trityl 化し, 3' 位に Tosyl 基を導入した後に, 8 位のブロムを水酸基で置換し, cyclization を行ない, 脱 Trityl 化して 8,3'-O-cyclo-2'-deoxyadenosine を得た。

また第一節で得た 8-Bromo-3'-O-TPS-adenosine を酢酸, 無水酢酸の混合溶媒中で, 8 位のブロムを水酸基に置換し, DMF 中酢酸ナトリウムと共に短時間還流する事により 8,3'-O-cycloadenosine を得た。

#### 第四節 8,5'-S-cycloadenosine の合成

8-Bromo-2',3'-O-isopropylideneadenosine に低温で 5' 位に Tosyl 基を導入し, ピリジン中硫化水素を反応させて, 8 位のブロムを SH 基で置換すると同時に cyclization を行ない, 保護基をはずして 8,5'-S-cycloadenosine を得た。また, この化合物をラネーニッケルで脱硫して 5'-deoxyadenosine を得た。

#### 第五節 8,5'-O-cycloadenosine

前節までに述べてきた cyclonucleoside の合成法はすべて, Nucleoside の塩基部分に導入された attacking group で, 糖部分の sulfonyloxy 基の結合した炭素原子を attack して cyclo-bond が形成されているが, 全く新しい合成法として糖部分の水酸基を水素化ナトリウムで解離させ, 塩基部分の 8 位を attack させ, cyclo-bond を形成させる反応を開拓し, この反応を応用して上記物質を好収率で得た。

### 第二章 Adenine 系 Ccyclonucleoside の水解反応について

上記のようにして得られた adenine 系 cyclonucleoside を 0.2 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 及び 0.2 N-NaOH 水溶液中で 100°C 1 時間反応させてその残存量を定量し, 水解の難易を比較検討した。

### 第三章 Adenine 系 Cyclonucleoside の物理的性質

#### 第一節 Adenine 系 Cyclonucleoside の UV, ORD, CD

第一章で得られた cyclonucleoside の UV, ORD, CD を測定し、これ等の化合物はすべて main absorption band 近辺で正の大きな Cotton-Effect を示す事を明らかにし、さらにその amplitude が 8,2' から 8,3', 8,5' へいくに従って増大する事から adenine 系 cyclonucleoside に関する規則性を見出した。

#### 第二節 Adenine 系 Cyclonucleoside の NMR

同じく adenine 系 cyclonucleoside の NMR を測定し、8位のプロトン、6位の NH<sub>2</sub> 基のプロトン、及び anomeric プロトンの chemical shift に関する規則性を明らかにした。

### 結 語

Adenosine を出発物質として、上記一連の反応により

- 1) 従来比較的困難とされていた nucleoside の選択的な sulfonyl 化を含め、各 cyclonucleoside を大量に得る方法を確立した。
- 2) 8,3'型 O-cyclonucleoside を ribo 系, deoxy-ribo 系においてはじめて合成した。
- 3) さらに 8,5'型 O-cycloadenosine 及び S-cocloadenosine をはじめて合成した。
- 4) また D- 系列では、はじめての  $\alpha$ 型 cyclonucleoside を合成した。
- 5) Adenine 系 Cyclonucleoside の化学的性質を明らかにし、その物理的性質、特に UV, ORD, CD, NMR における規則性を明らかにした。

これにより purine 系 nucleoside において cyclonucleoside を中間体として、糖部分又は塩基部分を変換するための基礎的な性質が明らかとなり、今後、種々の nucleoside 誘導体の合成に貢献することと考える。

### 論文の審査結果の要旨

標題の論文はアデニン系サイクロヌクレオサイドの新合成法とその化学的、物理的性質について論述してある。1963年初めて合成されたアデニン系サイクロヌクレオサイドをアデノシンより出発して Br 化後、NaH 及び TPS-Cl を用いて TPS 化し、NaSH 又は AcONa を用いて環化して、8,2' 及び 8,3'-O- 及び -S- サイクロヌクレオサイドに好収率で導いた。これにより初めて 8,3'-O 型のものが得られた。次に、8-SH 体より 8,5'-S- シクロヌクレオサイドを又 8-Br 体より直接 NaH/dioxane によって 8,5'- シクロヌクレオサイドを得、ここにアデノシンより出発して可能な全てのサイクロヌクレオサイドが合成された。

次にそれらのヌクレオサイドにつき、酸及び塩基による開環反応を検し、8,2' > 8,5' > 8,3' の安定傾向を見出した。

又、これらの6種のサイクロヌクレオサイドの UV, NMR, ORD, 及び CD の測定により、そ

の構造と物理的性質との間の相関性を明らかにし、特に ORD 及び CD における Cotton effect が全て (+) であり、その大きさは  $8, 2' < 8, 3' < 8, 5'$  の順であることを見出した。

又、xylosyl adenine より出発し、初めて、 $\alpha$  型のシクロヌクレオチドを合成し、そのものの ORD が  $\beta$  型のもものと全く対称的であることを証明した。

以上の如く、この論文は有機化学の一分野に新しい知見を加えたものとして高く評価する。