

Title	8, 2'-0-プリンシクロヌクレオシドを経由する2'-置換ヌクレオシドの合成研究
Author(s)	丸山, 徳見
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31628">https://hdl.handle.net/11094/31628</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

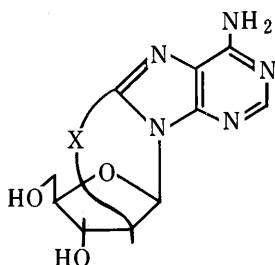
氏名・(本籍)	まる やま とく み 丸 山 徳 見
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 3 6 7 6 号
学位授与の日付	昭 和 51 年 6 月 30 日
学位授与の要件	薬学研究科 薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	8, 2'-0-プリンシクロヌクレオシドを経由する 2'-置換ヌクレオシドの合成研究
論文審査委員	(主査) 教 授 池原 森男 (副査) 教 授 田村 恭光 教 授 柘井雅一郎 教 授 佐々木喜男

論 文 内 容 の 要 旨

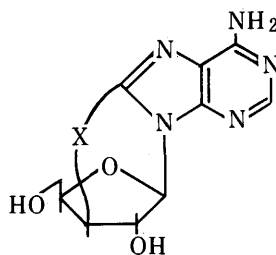
緒 論

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発見されている。これら nucleoside antibiotics の多くは糖部分に amino 基を持った aminonucleoside を構成成分としており<sup>1)</sup> 又 aminonucleoside 自体も antibiotic として天然から発見されている。<sup>2)</sup>

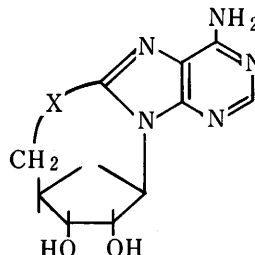
Adenine-8-cyclonucleoside は(1)~(8)のように塩基部分の9位と糖部分の1'位との glycosyl bond の他に、塩基部分の8位と糖部分の2'位とが第二の X による結合を持った化合物であり(1)~(8)は池原等により合成され<sup>3)</sup> その反応中間体としての興味が持たれている。すでに種々の 0-cyclonucleoside



- X = S(1)
- X = O(4)
- X = NH(7)
- X = N-CH<sub>3</sub>(8)



- X = S(2)
- X = O(5)



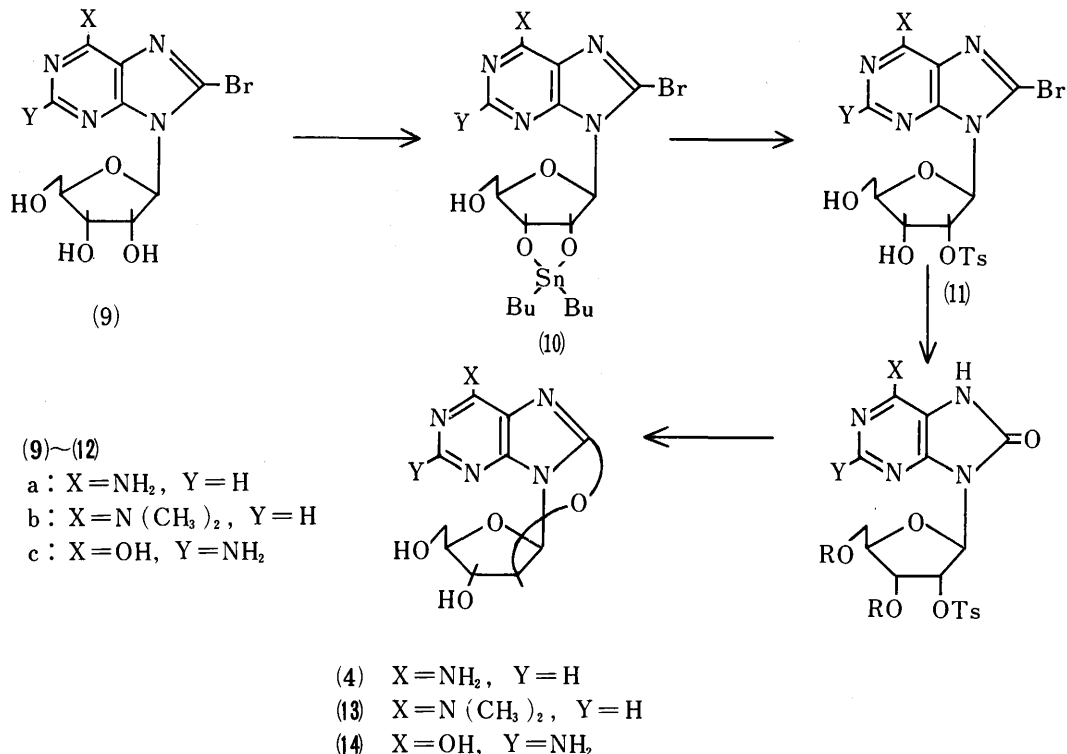
- X = S(3)
- X = O(6)

の解裂反応を利用して nucleoside analog の合成がなされている。<sup>4)</sup> 今回演者らは purine-cyclonucleoside の研究の一環として 8,2'-0-cyclonucleoside の新合成法及びこれを中間体として種々の 2'-置換ヌクレオシドを合成するルートの検討を行ない。この方法を利用して 2'-deoxy-2'-amino-purine-nucleoside の合成を試みた。

## 本 論

### 第一章 8,2'-0-cyclopurine nucleoside の新合成法

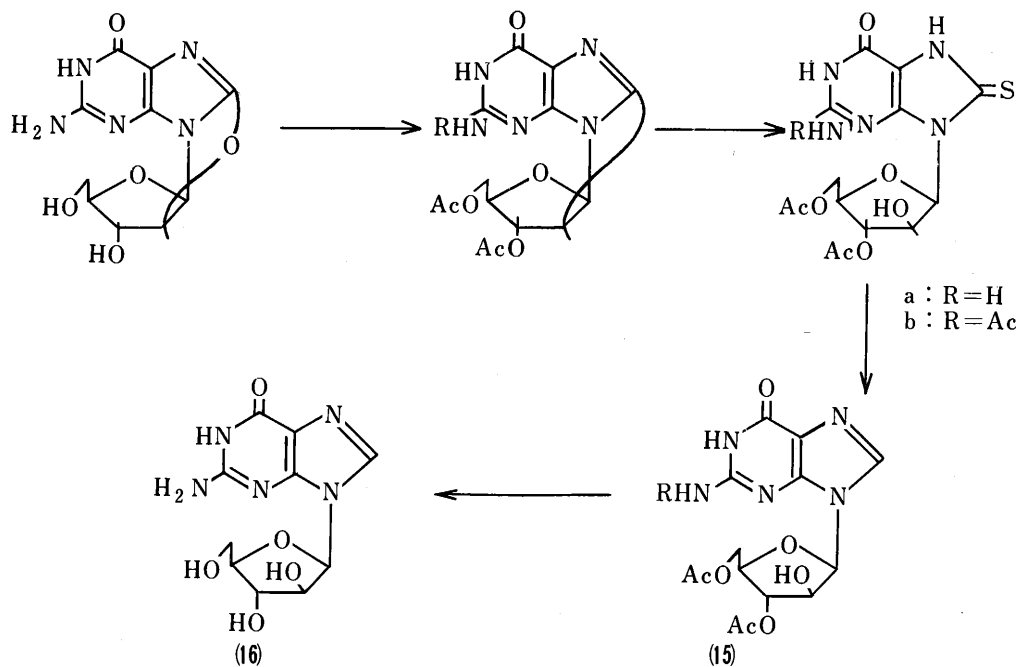
1) まず合成中間体として重要である 8,2'-0-cyclopurine nucleoside の新合成法を開発した。



Wagner 等<sup>5)</sup> は di-n-butyltin oxide を活性化剤としてヌクレオシドの 2'-OH 基に選択的に tosyl 基を導入した。今回 Wagner 等の方法の modification により 8-bromopurine nucleoside (9) を出発原料とし、(10) を經由して選択的に 2'-O-tosyl 体 (11) に導いた。

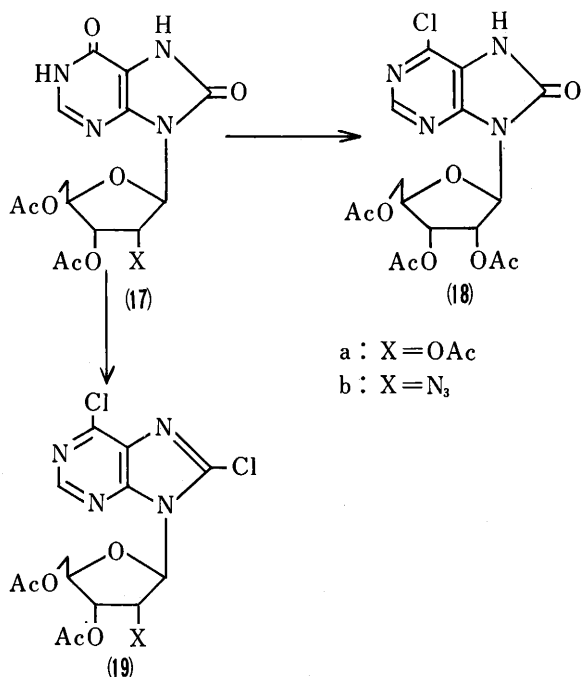
生成物の 8 位のオキシ化により得られる (12) を環化して 8,2'-0-cycloadenosine (4), 8,2'-0-cyclo-dimethyladenosine (13), 8,2'-0-cycloguanosine (14) を合成した。<sup>6),7)</sup>

池原等は 8,2'-0-cycloadenosine (4) を經由して arabinosyladenine の合成を報告している。<sup>8)</sup> 今回 8,2'-0-cycloguanosine (14) から arabinosylguanaine (16) の合成を図のように行なった。<sup>8)</sup>



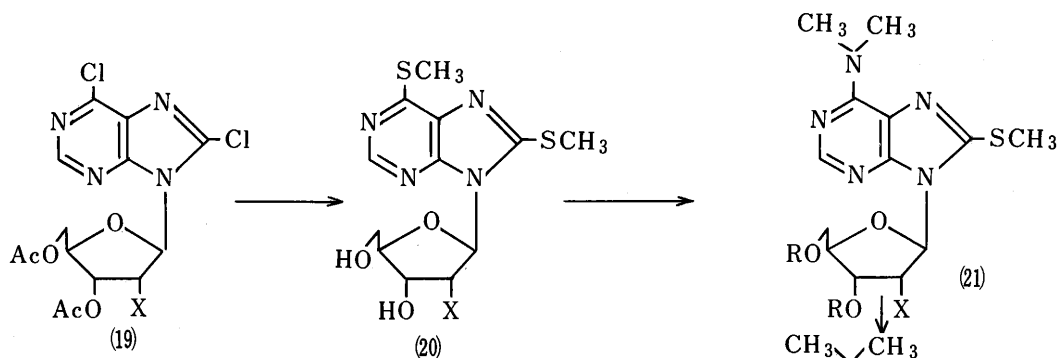
## 第二章 8-Oxypurine nucleoside の脱オキシ反応

1) 池原等は Purine-o-cyclonucleoside の求核反応により 8-oxypurine nucleoside 誘導体の合成を報告している<sup>4)</sup>従って通常の purine nucleoside に導くためには 8 位の oxy 基を除去する必要があるこ



の目的で演者は 8-oxy-tri-o-acetylinsine ((17a) のクロル化に関する試みを行なった。((17a) を SOCl<sub>2</sub>/DMF<sup>9b)</sup> 又は POCl<sub>3</sub>/φ-N(Et)<sub>2</sub><sup>9b)</sup> と反応すると 6-Chloro-8-oxy-nucleoside (18) が得られた。一方 POCl<sub>3</sub> / (n Bu)<sub>3</sub>N と反応するとまず (18) が生成しさらに反応を続けると 6,8-dichloronucleoside (19a) が得られた。nucleoside レベルで 8-oxy 基を他の置換基へ変換した例はこれが始めてである。<sup>10)</sup>

2) 前節のようにして得られた 6,8-dichloronucleoside (19a) から N<sup>6</sup>-dimethyladenosine に導くため 6,8-bis-methylthionucleoside (20a) に導き (20a) の 6 位を選択的に dimethylamino 化して得られる (21a) を脱硫して N<sup>6</sup>-dimethyladenosine (22a) を合成した。<sup>10)</sup>

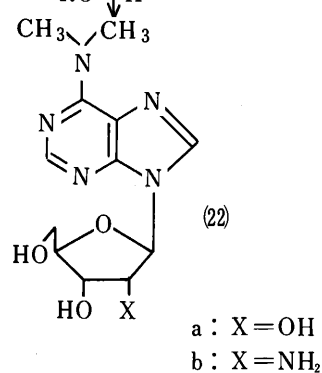


(19)~(21)

a : X = OAc

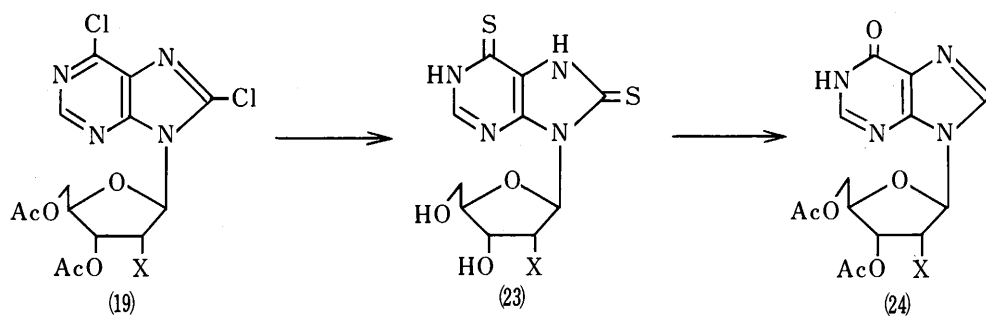
b : X = N<sub>3</sub>

又 (19a) から 6,8-dimercaptanucleosid (23a) に導き生成物を過酸化水素で酸化して tri-*o*-acetylinosine (24a) を得た。

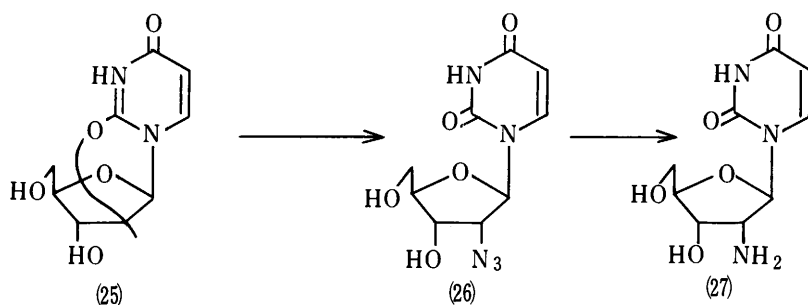


a : X = OH

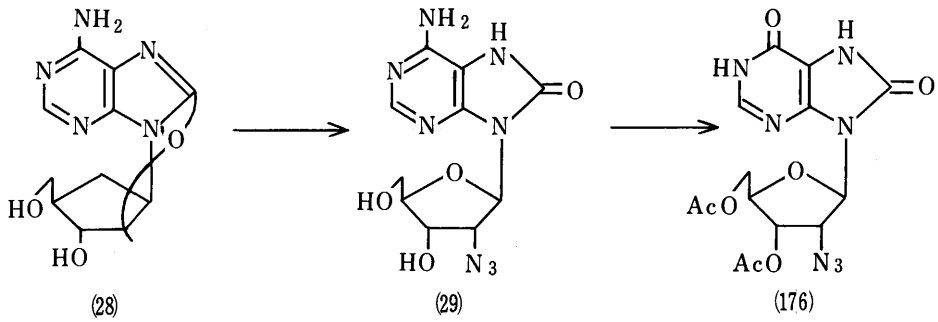
b : X = NH<sub>2</sub>



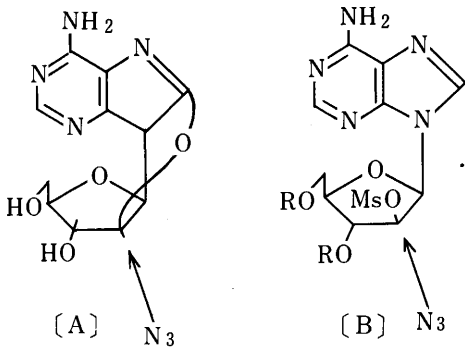
### 第三章 8,2'-*o*-cycloadenosine を経由する 2'-置換ヌクレオシドの合成



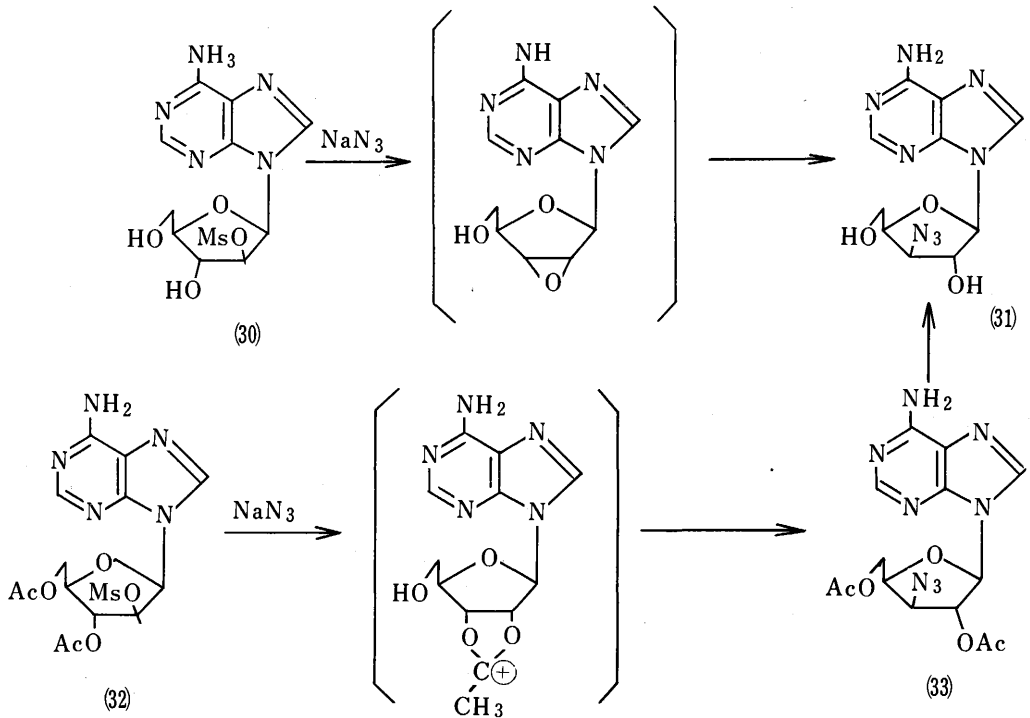
Moffatt等<sup>11)</sup> は 2'-deoxy-2'-aminouridine (27) の合成法として 2,2'-*o*-cycloadenosine のアチド化により得た(26)を接触還元することにより合成する方法を開発した。一方 purine-*o*-cycloadenoside の場合アチド化して得られる物は(29)のように 8 位に oxy 基が置換している。演者らは第二章で述べたように 6,8-dichloro 体 (19b) を経由することにより通常の 2'-置換 nucleoside (22b) (24b) に導いた。



第四章 2'-O-mesyl-arabinosyladenine の求核反応

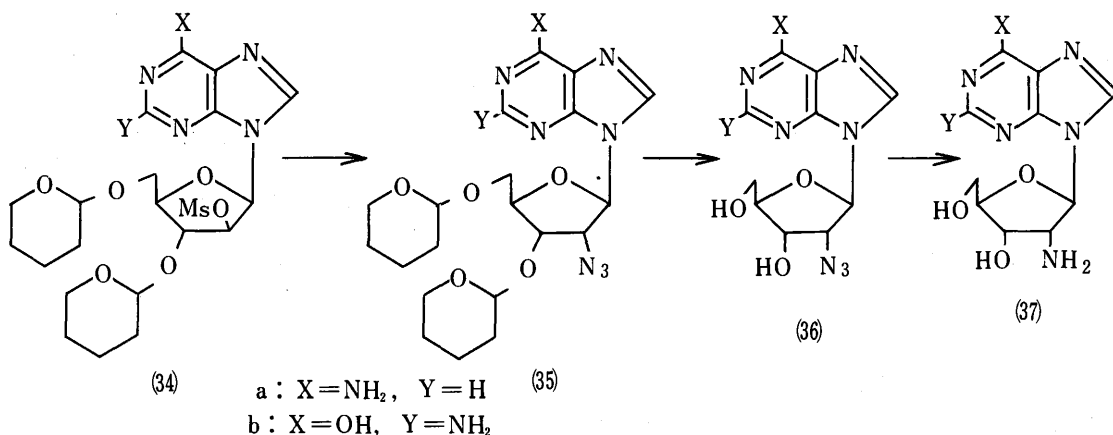


1) 一般に糖の2級炭素に脱離基をもつ化合物の  $s_N2$  反応は常に脱離反応と競合し<sup>12)</sup> 又隣接基関与の反応が起り易い<sup>13)</sup> ことが知られている。図 [A] に示す様に 8, 2'-O-cycloadenosine の糖部分の 2'-位の炭素に選択的求核反応が起ることが明らかになったので [B] のように 2'-OH 基に脱離基として mesyl 基を導入した arabinonucleoside の求核反応と比較検討した。



まず2'-mesyl-arabinosyladenine (30)をNaN<sub>3</sub>と反応するとすでにM. J. Robins等<sup>14)</sup>が2',3'-epoxy体から合成している3'-deoxy-3'-azido-xyloadenosine (31)が得られた。この結果は8,2'-0-cycloadenosineでは3'-OH基の隣接基関与による反応が起こらないことと比較すれば興味あることである。又(32)をNaN<sub>3</sub>と反応すると隣接基関与の反応が起こり(33)が得られcarbonium ion中間体が考えられる。(33)は脱アセチル化すると(31)となることよりその構造を確認した。

2) 一方3'位及び5'位の水酸基をpyranil基で保護した(34a)をNaN<sub>3</sub>と反応すると隣接基関与の反応がおこらず2'-アチド体(35a)が得られ生成物の脱保護により2'-deoxy-2'-azidoadenosine(36a)が得られた。(36a)をPd-Cで還元して(37a)に導きMengelら<sup>15)</sup>が別途合成した2'-deoxy-2'-aminoadenosineと一致することから(37a)の構造が正しいことが確認された。



### 第五章 2'-Deoxy-2'-aminoguanosineの合成

抗生物質として注目されている puromycin は3'-deoxy-3'-aminodimethyladenosine を主要な構成成分としている。しかし最近、2'位にamino基を持った2'-deoxy-2'-aminoguanosine (37b)が抗生物質として発見され注目されている。従ってこの物を化学的に合成しその構造を決定することは興味あることと思われる。演者は第四章で述べた2'-deoxy-2'-aminoadenosineの合成法を応用して3',5'-OH基をpyranil保護した2'-0-mesyl-guanosineをアチド化した後脱ピラニル化して2'-deoxy-2'-azidoguanosineを合成し生成物を接触還元して(37b)を合成した。(37b)は天然から得られた2'-deoxy-2'-aminoguanosineとペーパークロマトグラフィーの挙動、UV吸収が一致した。

### 結 論

1) di-n-butyltin oxideを活性化剤として8-bromopurine nucleosideの2'-OH基にtosyl基を選択的に導入し8,2'-0-cyclopurine nucleosideを好収率で合成する方法を見出した。

2) 8-oxyadenosineのクロル化の条件を検討し8-dichloropurine nucleosideに導くことに成功した。これにより8,2'-0-cycloadenosineを経由して2'-置換アデノシンの合成が可能になった。又6,8-di-chloronucleosideの選択求核反応を検討しdimethyladenosine, inosineに導くことに成功した。

3) 上述した反応を用いて2'-azido-及び2'-aminopurine nucleosideの新合成法を開発した。

4) 2'-mesylarabinosyladenineのnucleophileによる求核反応に於ては8,2'-0-cycloadenosineとは異なり3'-OH基の隣接基関与をうけることが明らかになった。この隣接基関与は水酸基をピラニル基で保護することにより防げることがわかり2'-deoxy-2'-aminoadenosineの直接合成法に導いた。

5) 抗生物質として発見された2'-deoxy-2'-aminopuanosineの合成に成功し、その構造を確定した。  
引用文献

- 1) R. J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics*, Wiley-Interscience, New York.
- 2) T. Nakanishi, F. Tomita and T. Suzuki, *Agr. Biol. Chem.*, 2365 (1974)
- 3) a) M. Ikehara and H. Tada, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 94 (1967)  
b) M. Ikehara, H. Tada and M. Kaneko, *Tetrahedron*, **24**, 3489, (1968)  
c) M. Ikehara and M. Kaneko, *Tetrahedron*, **26**, 4251 (1970)  
d) M. Ikehara, M. Kaneko and R. Okano, *Tetrahedron*, **26**, 5675 (1970)  
e) M. Ikehara, M. Kaneko and M. Sagai, *Tetrahedron*, **26**, 5657 (1970)  
f) M. Ikehara and M. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2401 (1970)  
g) M. Kaneko, B. Shimizu and M. Ikehara, *Tetrahedron Letters*, 3113 (1970)
- 4) a) I. Wempen and J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **34**, 1020 (1969)  
b) M. Ikehara and K. Muneyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1196 (1970)  
c) M. Ikehara and Y. Ogiso, *Tetrahedron*, **28**, 3695 (1972)
- 5) D. Wagner, J. P. H. Verheyden and J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **39**, 1 (1974)
- 6) M. Ikehara and T. Maruyama, *Tetrahedron*, **31**, 1369 (1975)
- 7) M. Ikehara and T. Maruyama, *J. Carbohydrates-Nucleosides-Nucleatides* **2**, 335 (1975)
- 8) M. Ikehara, T. Maruyama and M. Watanabe, *J. Carbohydrates-Nucleosides-Nucleotides*, **3**, 149 (1976).
- 9) a) M. Ikehara, H. Uno and F. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 665 (1962)  
" " *ibid*, **13**, 947 (1965)  
b) R. K. Robins, *J. Amer. Chem. Soc.*, **80**, 6671 (1958)
- 10) M. Ikehara and T. Maruyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 565 (1976)
- 11) D. Wagner, J. P. H. Verheyden and J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **39**, 1564 (1974)
- 12) M. J. Robins and E. M. Trip, *Tetrahedron Letters*, **38**, 3369 (1974)
- 13) L. Goodman, *Advan. Carbohyd. Chem.*, **22**, 109 (1967)
- 14) M. J. Robins, Y. Fouron and R. Mengel, *J. Org. Chem.*, **39**, 1564 (1974)
- 15) R. Mengel and H. Wiedner, *Chem. Ber.*, **109**, 443 (1976)



## 論文の審査結果の要旨

著者は8,2'-O-アデノシン及びグアノシンシクロヌクレオシドを収率よく合成する方法を開発しこれを出発原料として arabinosylguanine を合成した。つづいて、シクロアデノシンの  $\text{NaN}_3$  による開環により2'-位にアジド基を導入し2,6-デクロロ体及び4-メチルメルカプト体を経由して  $\text{N}^6$ -dimethyl-2'-azido 及び aminoadenosine, -inosine に導くことに成功した。更にシクロアデノシンの3',5'-置換体につき arabinosyl 体に導きこれを Mesyl 化后,  $\text{NaN}_3$  と反応, アセチル保護の場合は3'-azido-xylo 体を, ピラニル保護の場合は2'-azido-ribo 体を得ることを見出した。後者より2'-azido-2'-deoxy-adenosine 及び-inosine を得, 夫々を接触還元して2'-amino-2'-deoxy adenosine 及び-inosine に導いた。更にシクログアノシンより出発し, 同様の経路を経て, 抗生物質, 2'-amino-2'-deoxyguanosine の合成に成功した。

以上の研究は博士論文請求に価するものとする。