



Title	イノシン型シクロヌクレオシドの合成研究
Author(s)	村岡, 全子
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31744">https://hdl.handle.net/11094/31744</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍) 村岡全子  
 学位の種類 薬学博士  
 学位記番号 第3788号  
 学位授与の日付 昭和52年1月19日  
 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 イノシン型シクロ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 枝井雅一郎 教授 田村恭光 教授 佐々木喜男

### 論文内容の要旨

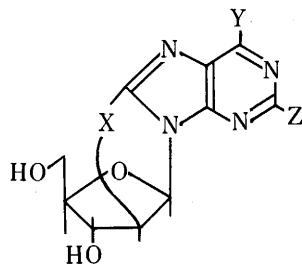
#### 緒論

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自体或は他の成分と結合して抗生物質としても発見されている。Nucleosideはこのように生物にとり重要な働きをする物質の主要成分であり、その誘導体の合成は antimetaboliteとしての新化学療法剤開発のため興味が持たれている。

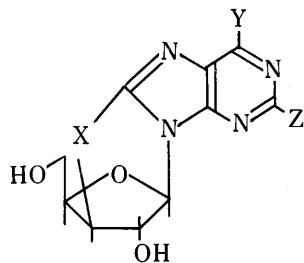
Inosinic acidは核酸の生体内代謝経路において生理的に重要なものであるが、化学合成に於いて、hypoxanthineから誘導される 6-mercaptopurine<sup>1)</sup> (6MP) とその nucleoside<sup>2)</sup> は制癌作用を有し、6-methylmercaptopurine<sup>3)</sup> は種々の 6 MP耐性細胞に対して交叉耐性をもたないことが見出されている。また、天然の抗生物質の中 adenosine analogとして nucleotide代謝を阻害すると考えられている nebularine<sup>4)</sup> は purine核に置換基を持たない nucleosideの構造を持つことが inosineよりの合成で決定<sup>5)</sup> されている。

これら inosine系化合物の新しい誘導体の合成は、それらの構造と活性との関係を解明する上で興味あるものと考える。

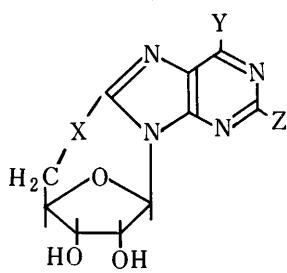
池原等は<sup>6-15)</sup> 次に示す purine-8-cyclonucleoside即ち、塩基部 9 位と糖部 1' の glycosylbond の他に塩基部の 8 位と糖部 2' 位、3' 位及び 5' 位を X 原子 (S, O, N) を介して第 2 の結合をもつ一連の化合物を合成し、それらの物理化学的性質について多くの興味ある報告をしている。



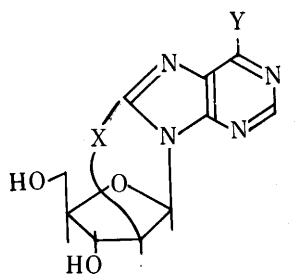
- (1) X=S, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H
- (2) X=S, Y=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, Z=H
- (3) X=O, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H
- (4) X=O, Y=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, Z=H
- (5) X=O, Y=O, Z=NH<sub>2</sub>
- (6) X=N, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H
- (7) X=CH<sub>3</sub>N, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H



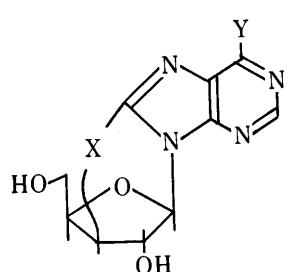
- (8) X=S, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H
- (9) X=S, Y=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, Z=H
- (10) X=O, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H
- (11) X=O, Y=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, Z=H
- (12) X=S, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H
- (13) X=O, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H

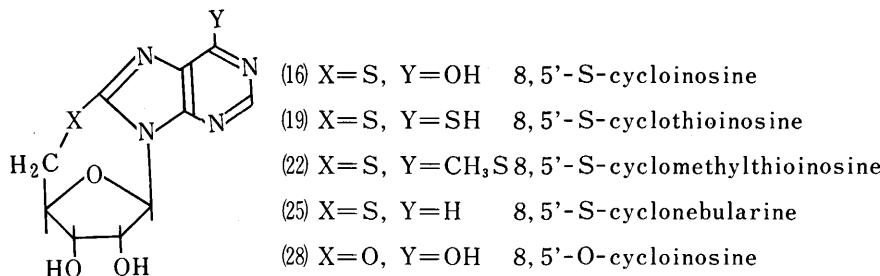


今回この purine cyclonucleoside 合成研究の一環として次に示す inosine, thioinosine, methylthiinosine 及び nebularine の S-cyclonucleoside と O-cyclonucleoside の合成を試み、これらの物理化学的性質について検討した。



- (14) X=S, Y=OH \*8, 2'-S-cycloinosine
- (17) X=S, Y=SH 8, 2'-S-cyclothioinosine
- (20) X=S, Y=CH<sub>3</sub>S8, 2'-S-cyclomethylthiylthiinosine
- (23) X=S, Y=H 8, 2'-S-cyclonebularine
- (26) X=O, Y=OH 8, 2'-O-cycloinosine
- (29) X=C, Y=SH 8, 2'-O-cyclothioinosine
- (31) X=O, Y=CH<sub>3</sub>S8, 2'-O-cyclomethylthiinosine
- (33) X=O, Y=H, 8, 2'-O-cyclonebularine
- (15) X=S, Y=OH 8, 3'-S-cycloinosine
- (18) X=S, Y=SH 8, 3'-S-cyclothioinosine
- (21) X=S, Y=CH<sub>3</sub>S8, 3'-S-cyclomethylthiinosine
- (24) X=S, Y=H 8, 3'-S-cyclonebularine
- (27) X=O, Y=OH 8, 3'-O-cycloinosine
- (30) X=O, Y=SH 8, 3'-O-cyclothioinosine
- (32) X=O, Y=CH<sub>3</sub>S8, 3'-O-cyclomethylthiinosine
- (34) X=O, Y=H 8, 3'-O-cyclonebularine



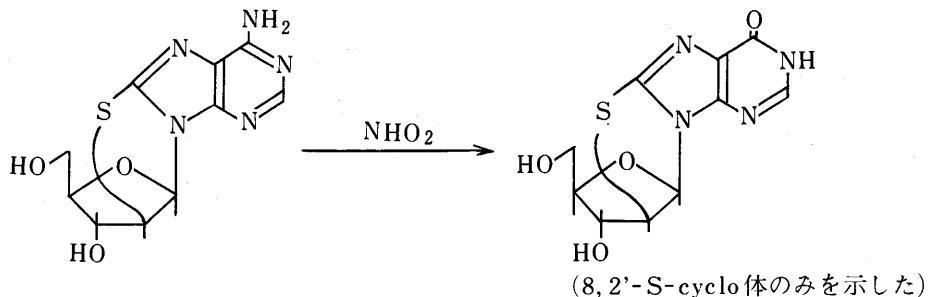


\*<sup>(14)</sup>の正式名は8,2'-Anhydro-8-mercaptop-9-β-D-arabinofuranosylhypoxanthineであるが、以下8,2'-S-cycloinosineのように略す。

## 本論

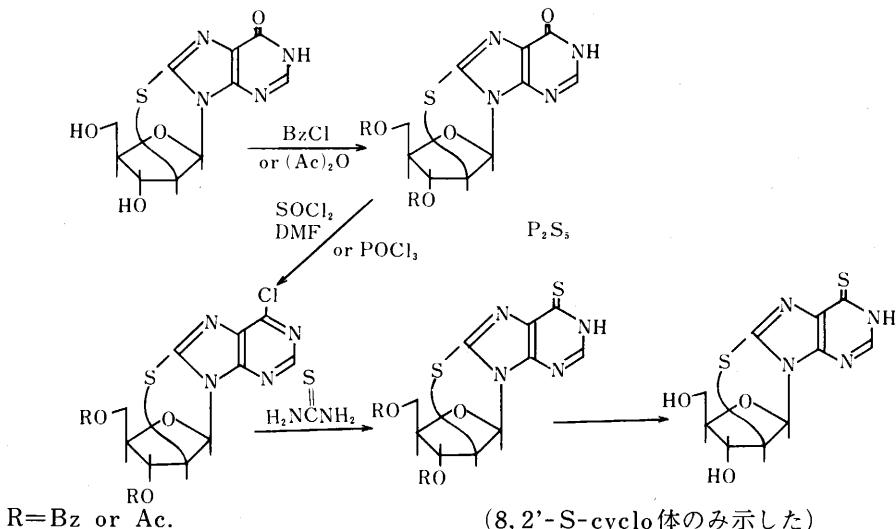
### 第1章 Inosine Thioinosine, Methylthioinosine及びNebularineのS-Cyclonucleoideの合成 第1節 S-Cycloinosine<sup>16)</sup>の合成

S-Cycloinosine(14), (15)及び(16)は対応するS-cycloadenosine(1), (8)及び(12)を酢酸中、亜硝酸バリウムによりdeaminationして73~77%収率で得た、(14), (15)は山崎<sup>17)</sup>らの別途合成したものと同定した。各生成物は元素分析UV吸収並びにMassスペクトル、NMRより構造を確認した。



### 第2節 S-Cyclothioinosine<sup>16)</sup>の合成

前節で得たS-cycloinosine(14), (15)及び(16)より対応するS-cyclothioinosine(17), (18)及び(19)を2方法より合成同定した。糖部の水酸基の保護をし、



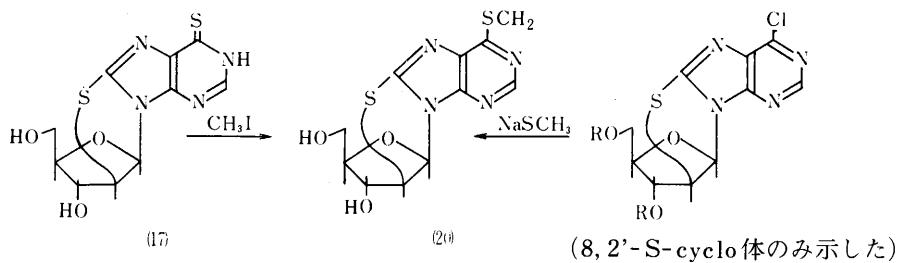
） Fox<sup>等<sup>2)</sup></sup>

の 6 MP の五硫化燐による thiation の条件を検討し ピリジン中、4 当量の五硫化燐と 4 当量の水を用い、76~86% の収率で S-cyclobenzoylthioinosine を得た。

ii)  $\text{SOCl}_2$ -DMFによるVilsmeier試薬<sup>18)</sup>又は(*n*-Bu)<sub>3</sub>N存在下  $\text{POCl}_3$ <sup>19)</sup>による6位のクロル化後チオ尿素<sup>20)</sup>を作用させ70~86%で *S*-cycloacetylthioinosine とし、脱保護し同定した。

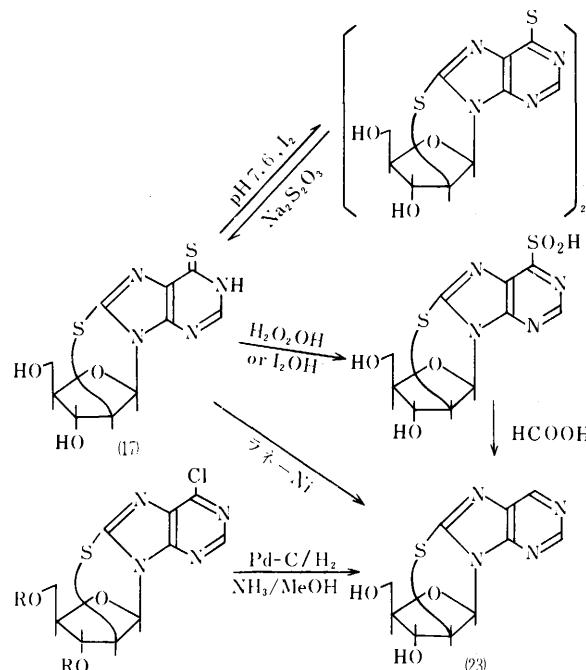
### 第3節 S-Cyclomethylthioinosineの合成

S-cyclomethylthioinosine(20),(21)及び(22)は Johnson<sup>21)</sup> らによる 6 MP の  $\text{CH}_3\text{I}$  による S-methyl化の条件を用い, S-cyclothioinosine(17),(18),(19)を  $\text{CH}_3\text{I}$  により S-methyl化した, 又 S-cyclo-6-chloro体に  $\text{NaSCH}_3$  を作用させて得たものと同定した。



#### 第4節 S-Cyclonebularine<sup>22)</sup>の合成

Doerr等<sup>23)</sup>は6 MPをpH 7.6でのI<sub>2</sub>の作用ではdisulfide, アルカリ条件下I<sub>2</sub>の作用でpurine-6-sulfinateを経て, 蟻酸処理によりpurineを得ている。又アルカリ条件下過酸化水素の作用ではhypoxanthineと6-sulfinate, 6-sulfonateの混合物を生ずると報告している。



(8, 2'-S-cyclo体のみ示した)

S-cyclonebularine(23), (24)及び(25)は(17), (18)及び(19)の S-cyclothioinosine を酸化又は還元反応により合成同定した。

i) (17), (18)及び(19)を5当量のアルカリに溶解し、2当量のI<sub>2</sub>の作用で6-sulfinateとし、蟻酸処理して49~70%の収率でS-cyclonebularineを得た。

ii) 1当量のアルカリに、2当量の過酸化水素の酸化では、6-sulfinateの他にS-cycloinosineと3',5'体ではthioether bondの酸化体と考えられる微量の副産物を伴う混合物を得た。

iii) ラネー-Niによる還元反応では、S-cyclothioinosineとはげしく還元すると対応するdeoxynebularine迄還元されるが、反応過程にS-cyclonebularineを生ずることが認められ、還元は6位のSH基、次いでthioether結合の順に進むことが判った。

別途S-cyclo-6-chloro体の接触還元ではthioether結合の存在のため、触媒活性が落ちいすれも低収率であった。

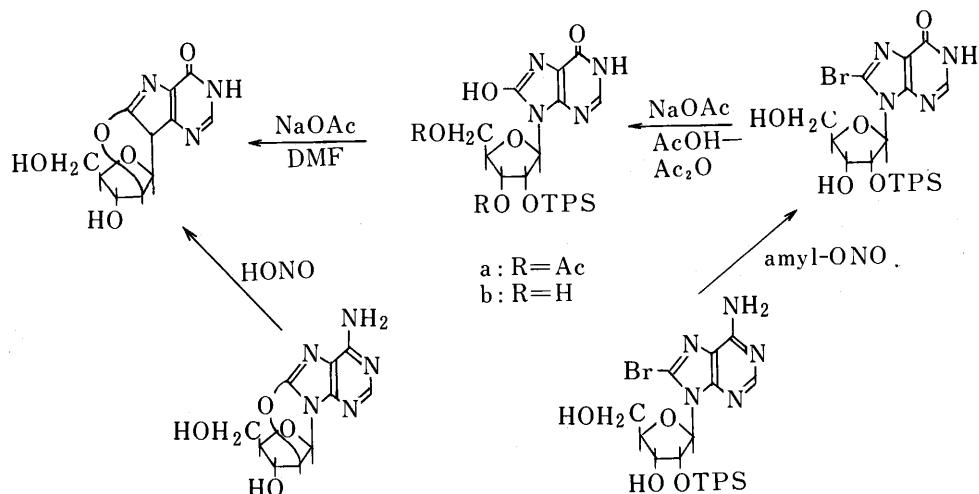
第2章 Inosine, Thioinosine, Methylthioinosine及びNebularineのO-cyclonucleosideの合成  
第1節 O-Cycloinosine<sup>24)</sup>の合成

O-cycloinosine(26), (27)及び(28)は対応するO-cycloadenosine(3), (10)及び(13)を酢酸中、亜硝酸ナトリウムでdeaminationし、42~76%の収率で得た。

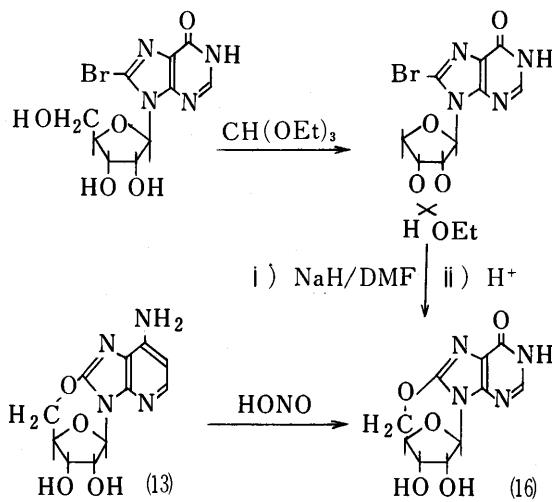
別途、8-bromo-2'-O-TPS-adenosineをDMF中isoamylnitriteでdeaminationして得た、8-bromo-2'-O-TPS-inosineを酢酸中、無水酢酸、酢酸ナトリウムで8位をoxy化し脱保護後、DMF中、酢酸ナトリウムでcyclizationして(26)を得、同定した。

8,3'体は8,2'体と同様deamination後、8-oxy体を経て、cyclizationして(27)とし同定した。

8,5'体は8-bromoinosineを2'3'-OHをethoxymethylidene化後、DMF中、水素化ナトリウムでcyclizationし脱保護して(16)を得、同定した。



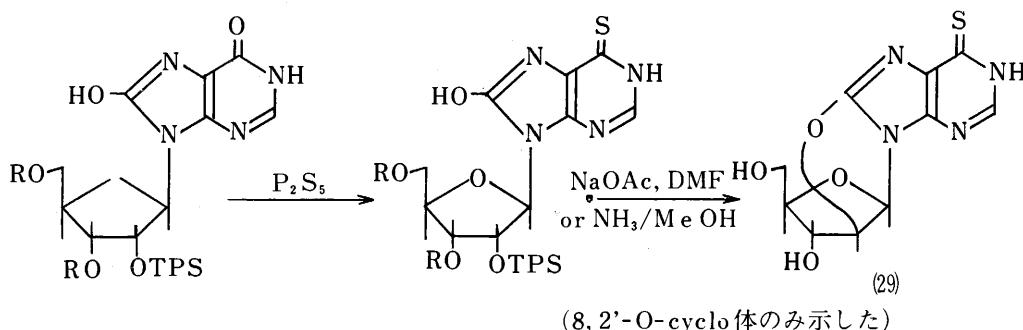
(8, 2'-O-cyclo体のみ示した)



## 第2節 O-Cyclothioinosineの合成

O-cyclonucleosideはS-cyclo体と比べその anhydro bondが弱く池原等は<sup>25, 26, 27)</sup>これらO-cyclo体に求核試薬を用い、開裂反応で種々の nucleoside analogへと導いている。

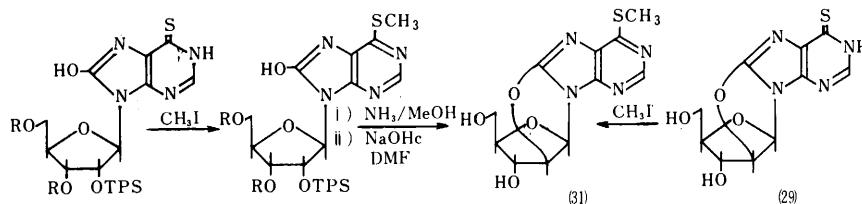
O-cycloinosineも五硫化燐による6位thiation又Vilsmeier試薬によるchloro化を試みたがすべて開裂し8-oxy体となった。この為cyclization前に、8-oxy-2'-O-TPS-inosineと8-oxy-3'-O-TPS-inosineを五硫化燐でthiationし、inosine体と同様cyclizationして(29)及び(30)を得た。(29)はメタノーリックアンモニアでcyclizationして得たものとも同定した。



(8, 2'-O-cyclo体のみ示した)

## 第3節 O-Cyclomethylthioinosine<sup>24)</sup>の合成

8, 2'-O-cyclomethylthioinosine(31)は、8-oxy-2'-O-TPS-thioinosineを $\text{CH}_3\text{I}$ でS-methyl化し、脱保護後、cyclizationして得た。又(29)を $\text{CH}_3\text{I}$ でS-methyl化して得たものと同定した。

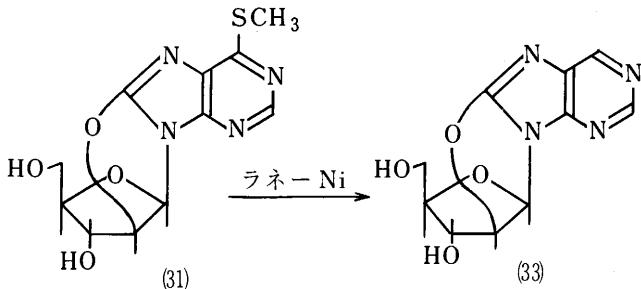


(8, 2'-O-cyclo体のみ示した)

8,3'体(32)は(31)と同様 8-oxy-3'-O-TPS-thioinosine の S-methyl 化後 cyclization して得た。又、(30)を S-methyl 化して得たものと同定した。

#### 第4節 O-Cyclonebularine の合成

O-cyclonebularine(33)と(34)は対応する cyclomethylthioinosine(31)と(32)をラネー Ni で脱硫して得た。



(8, 2'-O-cyclo 体のみ示した)

### 第3章 Inosine型 cyclonucleoside の物理的性質

#### 第1節 Inosine型 Cyclonucleoside の Mass spectra

今回合成した化合物は特に不安定な O-cyclothioinosine(29)と(30)を除き、いずれも Molecular ion peak, 8-置換 base ion peak が顕著な強い peak として現れ、先に池田<sup>29)</sup>、池原等<sup>13)</sup>により cycloadenosine について述べられた fragmentation pattern とよく一致した。この結果からこれらが purine 系 cyclonucleoside の一般的 fragmentation の方式であることを更に実証することができた。

#### 第2節 Inosine型 Cyclonucleoside の NMR spectra

上記 cyclonucleoside の NMR による構造決定では、いづれも 塩基部プロトンの帰属の他、糖部 anomeric proton が、8, 2'-type の cyclonucleoside では  $H_2$  との coupling により coupling constant ( $J = 5 \sim 6$  Hz) を示し、8, 3 系、8, 5' 系では zero 又は非常に小さな値 ( $J = 1 \sim 2$  Hz) を示すことから 8, 2'-type の cyclonucleoside はいづれも 2'-endo 型、8, 3', 8, 5' type は 3'-endo 型をとることが認められ、先に池原等<sup>13, 15, 30)</sup> により cycloadenosine で示された conformation が purine 系 cyclonucleoside に共通するものであることが確認できた。

#### 第3節 Inosine型 cyclonucleoside の UV 及び CD spectra

池原等<sup>31)</sup> は先に adenine 系 Cyclonucleoside の UV と CD に関してこれらの S-cyclo 体は UV 吸収の  $\lambda_{\max}$  は 8, 2'-S. から 8, 3'-S, 8, 5'-S-cyclo 体へと長波長に規則性をもつ shift を示し、CD ではこの  $\lambda_{\max}$  付近で正の Cotton effect を示し、その amplitude は 8, 2' < 8, 3' < 8, 5'-S 体の順に増大することを、又 O-cyclo 体の場合は、UV 吸収  $\lambda_{\max}$  の shift の規則性は顕著ではないが CD spectra に於ける挙動は、S-cyclo 体と同様であると述べている。

Inosine は UV 吸収  $\lambda_{\max}$  付近では小さな負の Cotton effect を示すと報告されている<sup>31)</sup> が、今回合成した cyclo nucleoside の中 6 位に置換基を持つ、cyclo-inosine thioinosine 及び methylthio-inosine はすべての UV 吸収  $\lambda_{\max}$  付近で正の Cotton effect を示し、その amplitude も 8, 2' < 8, 3'

8, 5' 体の傾向を示しこの傾向が、6 位置換基をもつ cyclonucleoside の一般性であることが示された。しかし、purine 核 6 位に置換基をもたない nebularine の S-cyclo 体では、その amplitude は 8, 2'-S < 8, 3'-S < 8, 5'-S と正の方向に増大の傾向を示してはいるが 8, 2'-体は UV 吸収  $\lambda_{\max}$  付近で負の小さな Cotton effect を示した。又、O-cyclonebularine では、8, 2'-O 体及び 8, 3'-O 体でその amplitude が逆転し、8, 3'-O < 8, 2'-O を示した。

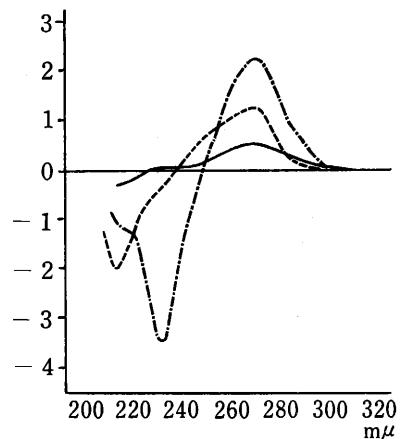
Nucleoside の CD は base と sugar の interaction により生ずる為 base の transition moment の向きが重要な役割を果しているが、Stewart<sup>33)</sup> 等は 9-methyladenine についてその transition moment が 4, 5-double bond と同じ方向に向いていることを実測している。nebularine は 6 位に置換基をもたないため、この transition moment の方向が異っていると考えられ、このため、他の 6 位置換体とは異なり、特異な CD スペクトルを示したと推察される。

### 結語

Purine cyclonucleoside の合成研究の一環として、新たに inosine 型 cyclonucleoside 21 種を合成し、これらの物理的性質について検討した。

1) Inosine では、8, 2', 8, 3' 及び 8, 5' の S-cyclo 体と O-cyclo 体を合成した。

CD spectra of S-cycloinosines



0.01M phosphate buffer pH 7.0

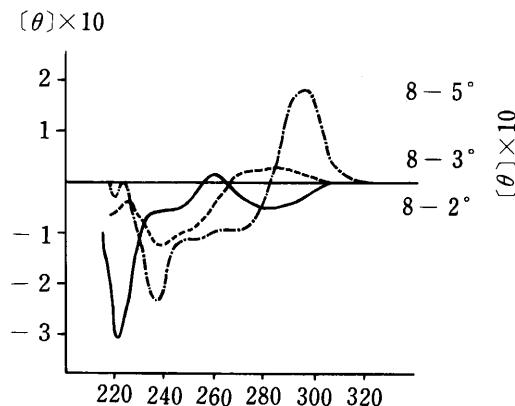
— : 8, 2'-S-cyclo

--- : 8, 3'-S-cyclo

.... : 8, 5'-S-cyclo

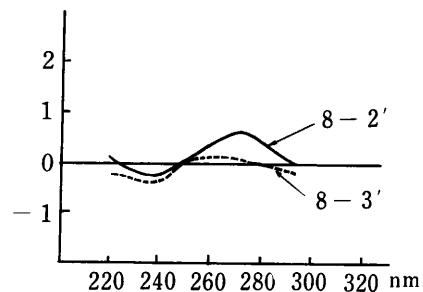
(6 位置換基を有する cyclonucleoside )  
(は、S-cycloinosine のみを示した。)

CD Spectra of S-Cyclo-Nebularines



0.01M Phosphate buffer pH 7.0

CD Spectra of O-Cyclo nebularines



- 2) Thioinosine, Methylthioinosine 及び Nebularine については, 8, 2', 8, 3' 及び 8, 5' の S-cyclo 体の他, 8, 2'-, 8, 3'- の O-cyclo 体を合成した。
- 3) これらの cyclo 体について Mass, NMR, UV 及び CD からその物理的性質を検討し, cyclo 体の構造を確認した。
- 4) 6 位に置換基を持たない cyclonebularine に関して, その光学的性質に興味ある特異性を見出した。

#### 引用文献

- 1) a) G. H. Hitchings and C. P. Rhoads, Am. N. Y. Acad. Soc., 60, 183, (1954).  
b) M. R. Atkinson and A. W. Murry, Biochem. J., 94, 64 (1965).
- 2) J. J. Fox, I. Wempen, A. Hampton and I. L. Doerr, J. Am. Chem. Soc., 80, 1669 (1958).
- 3) L. L. Bennett, Jr., R. W. Brockman, H. P. Schnebli, S( Chubley, G. J. Dixon, F. M. Schablli, S. Chubley, G. J. Dixon, F. M. Schabel) Jr., E. A. Dulmadge, H. E. Skipper, J. A. Montgomery, H. J. Thomas, Nature, 205, 1276 (1965).
- 4) M. P. Gordon, G. B. Brown, J. Biol. Chem., 220, 927 (1956).
- 5) G. B. Brown, V. S. Weliky, J. Biol. Chem., 204, 1019 (1953).
- 6) M. Ikehara and H. Tada, Chem. Pharm. Bull., 15, 94 (1967).
- 7) M. Ikehara, H. Tada and M. Kaneko, Tetrahedron, 24, 3489 (1968).
- 8) M. Ikehara and M. Kaneko, Tetrahedron, 26, 4251 (1970).
- 9) M. Ikehara, M. Kaneko and R. Okano, Tetrahedron, 26, 5675 (1970).
- 10) M. Ikehara, M. Kaneko and M. Sagai, Tetrahedron, 26, 5757 (1970).
- 11) M. Ikehara and M. Kaneko, Chem. Pharm. Bull., 18, 2401 (1970).
- 12) M. Kaneko, B. Shimizu and M. Ikehara, Tetrahedron Letters 3113 (1970).
- 13) M. Ikehara and K. Morisawa, Chem. Pharm. Bull., 19, 2593 (1971).
- 14) M. Ikehara and T. Maruyama, Tetrahedron, 13, 1369 (1975).
- 15) M. Ikehara, Accounts of Chem. Res., 2, 47 (1969).
- 16) M. Ikehara and M. Muraoka, Chem. Pharm. Bull., 20, 550 (1972).
- 17) A. Yamazaki, M. Akiyama, I. Kumashiro and M. Ikehara, Chem. Pharm. Bull., 21, 1143 (1973).
- 18) M. Ikehara, H. Uno and F. Ishikawa, Chem. Pharm. Bull. 12, 267 (1964).
- 19) M. Ikehara and H. Uno, Ibid., 13, 221 (1965).
- 20) M. Ikehara and Y. Matsuda, Chem. Pharm. Bull., 22, 1313 (1974).
- 21) J. P. Johnston, S. J. Clayton and J. A. Montgomery, Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry 1, 258
- 22) M. Ikehara and M. Muraoka, J. Carbohyd. Nucleosides. Nucleotides, 4, 1 (1977).
- 23) I. L. Doerr, I. Wempen, D. A. Clarke and J. J. Fox, J. Org. Chem., 3401 (1961).

- 24) M. Ikehara and M. Muraoka, Chem. Pharm. Bull., 24, 672 (1976).
- 25) M. Ikehara, M. Kaneko and K. Okano, Tetrahedron, 26, 5675 (1970).
- 26) M. Ikehara and Y. Ogiso, Tetrahedron, 28, 3695 (1972).
- 27) M. Ikehara, T. Maruyama and H. Miki, Tetrahedron, Lett., 4485 (1976).
- 28) X. A. Dominguez, I. C. Lopez and R. Franco, J. Org. Chem. 26, 1625 (1961).
- 29) M. Ikeda, Y. Tamura and M. Ikehara, J. Heterocycle. Chem. 7, 1377 (1970).
- 30) M. Ikehara and H. Tada. The Purine-Theory and Experiments. B. Pullman, The Israel Academy of Sciences and Humanities Jerusalem 1972, 455.
- 31) M. Ikehara, M. Kaneko, Y. Nakahara, S. Yamada and S. Uesugi, Chem. Pharm. Bull., 19, 1381 (1971).
- 32) D. W. Miles, R. K. Robins and H. Eying, J. Phys. Chem., 71, 3931 (1967).
- 33) R. F. Stewart and L. W. Jensen, J. Chem. Phys., 40, 2071 (1971).

### 論文の審査結果の要旨

プリンシクロスクレオシド研究の一環として、8, 2'-及び8, 3'-O- (又はS) シクロスクレオシドをイノシン、6-チオイノシン、6-メチル、チオイノシン及びネプラリンより合成し、又、8, 5'-体についてはイノシン、6-チオイノシン、6-メチルチオイノシン、ネプラリンのS体及びイノシンのO体を合成し、夫々元素分析その他により構造を確認した。此等シクロスクレオシドはU.V.スペクトルに於て夫々8-OR, 8-SR体と類似するが、8, 2'→8, 3'→8, 5'の順に最大吸収が長波長に移動する。CDに於ては何れも吸収波長付近に正のコットン効果を示したが、その「 $\theta$ 」値はネプラリンの場合を除き $8, 2' > 8, 3' > 8, 5'$ の順に増大した。ネプラリンの場合はその波形及び順序に変化が見られ、6位置換のない場合は、CDスペクトルの成因が異なることを見出した。Massスペクトルに於ては何れの場合も大きな分子イオンピークが観察され、これがシクロスクレオシドの特徴であることを示した。NMRスペクトルに於ては $H_1$ -2'のカップリングにつき8, 2'体は大、 $8, 3', 8, 5' \approx 0$ であることが判った。

これらの知見は甚だ興味あるもので、学位論文請求に、値するものと考える。