



Title	シトシンヌクレオシドの合成に関する研究
Author(s)	市野, 元信
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31820
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	市野元信
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第3785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	シトシンヌクレオシドの合成に関する研究

論文審査委員	(主査) 教授 池原 森男
	(副査) 教授 田村 恭光 教授 岩田平太郎 教授 富田 研一

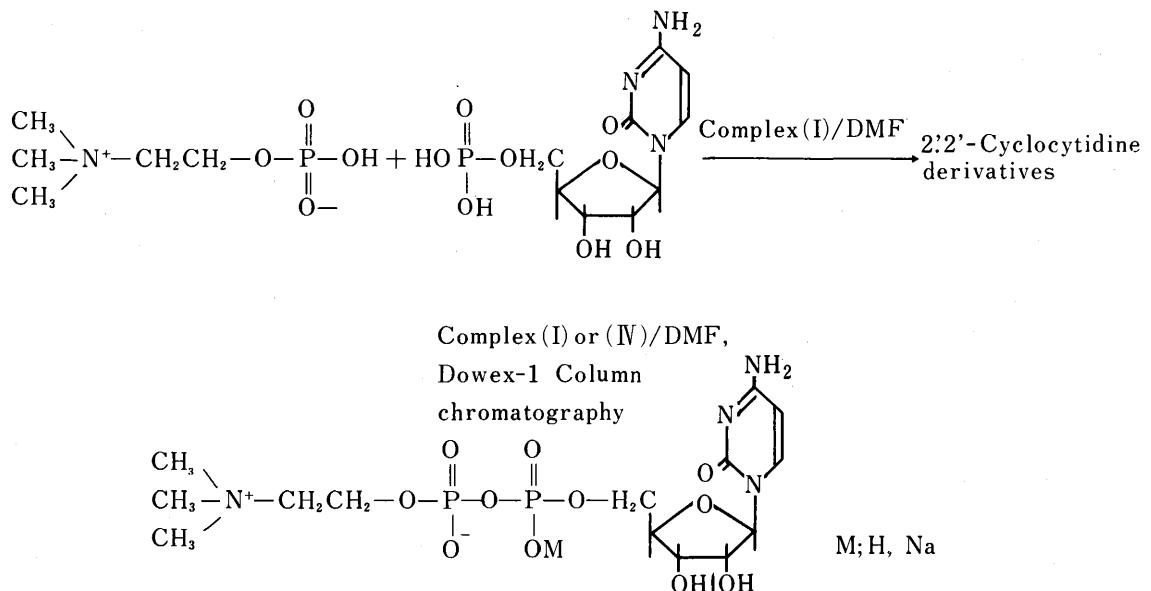
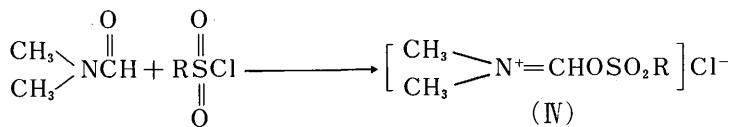
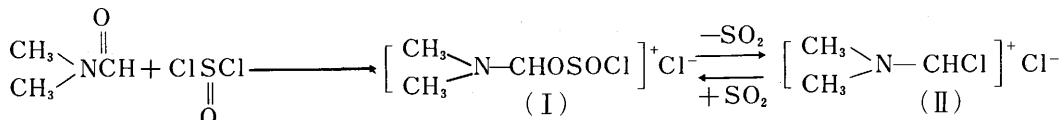
論文内容の要旨

緒言

シトシンを塩基とするヌクレオシド及びヌクレオチドとしてはRNA, DNAの構成成分の他に, CDP-choline, Cytidine 3'5'-cyclic phosphateなどの存在が知られている。一方シチヂンを化学的に修飾した Cytidine analogue も各種合成されている。その中で最も重要なのは糖部分を修飾した 1- β -D-Arabinofuranosyl cytosine (Ara-C, 抗白血病剤) である。その前駆物質である 2,2'-Cyclocytidine も最近医薬品として用いられるようになった。又、塩基である 5-Fluorocytosine は抗菌剤として広く研究されている。塩基部分の Aza-analogue である 5-Azacytidine も代謝拮抗剤として有用である。この様な観点からシトシンヌクレオシドの合成化学を研究することは意義のあることと思われる。演者はシトシンヌクレオシドの各種合成反応について研究し、いくつかの新規な有用な反応を見出し、多くの新規な化合物を合成し、その性質を検討した。

第1章 CDP-choline の合成

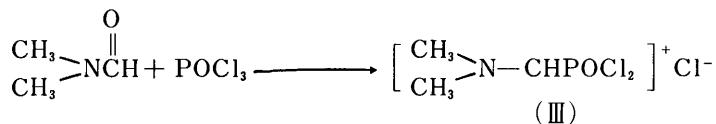
CDP-choline は国内で医薬品（意識障害治療剤）として利用されている。演者はこの化合物の簡便な合成法を開発する目的で SOCl_2 -DMF (Vilsmeier-Haack 試薬) 及び Sulfonyl chloride-DMF の反応系を用い、 Cytidine 5'-monophosphate (5'-CMP) と choline phosphate とを直接縮合して、 CDP-choline を合成することに成功した。収率はそれぞれ 60% (5'-CMPに対し) であり従来法に比して DCC の様な高価な試薬を用いない点及び One-step で合成出来る点から有用な方法と考えられ、又他のヌクレオチド補酵素の合成にも適用出来る可能性がある。



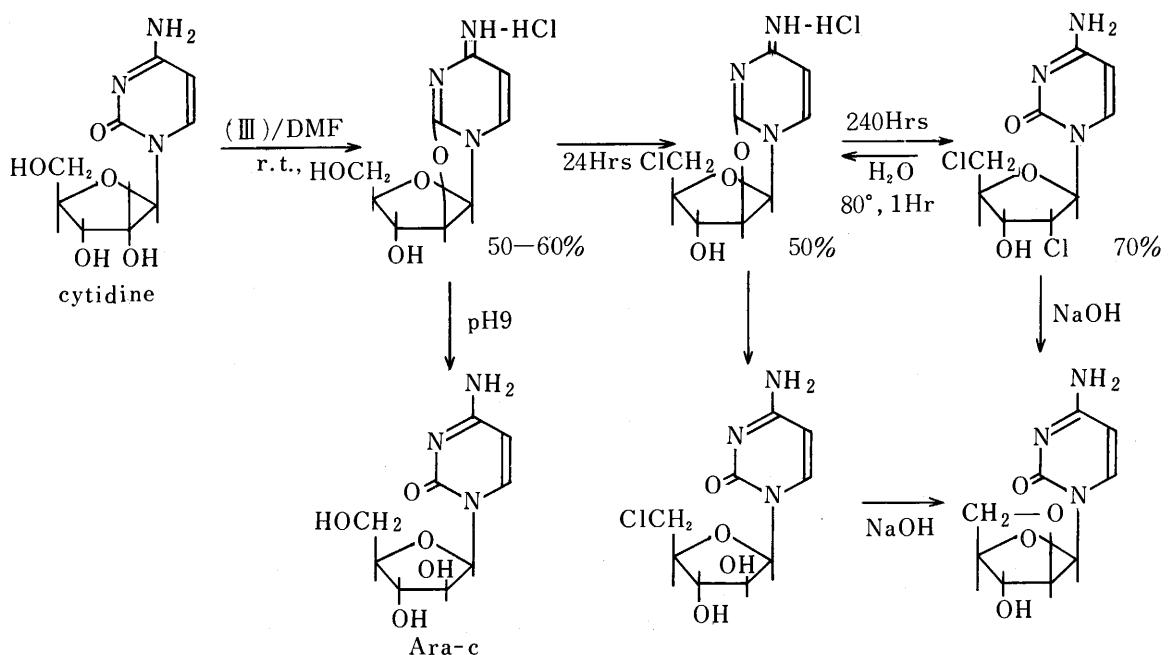
第2章 2, 2'-Cyclocytidine 及びその関連物質の合成

CDP-choline の合成を研究している際, Vilsmeier-Haack 試薬によって 5'-CMP が異常な反応を起していることを見出し, 検索を行った結果, 5'-CMP はこの試薬によって 2, 2'-Cyclo 化反応を受けることを見出した。従来 2,2'-Cyclocytidine を合成するには煩雑な工程を要したが, 演者は上記の反応を利用してシチズンから one-step で 2,2'-cyclocytidine を好収率で得ることに成功した。その結果, 薬理試験, 毒性試験の検討が容易に行われる様になり, 2,2'-Cyclocytidine の優秀な抗白血病効果が見出され (星, 他, 1972) 新薬として認可されるに至った。

POCl₃-DMF 系 (Complex III) の反応



シチズンをこの反応系に於いて反応せしめたところ, 反応時間によって異った生成物を得た。最初の段階で 2,2'-Cyclization が行われ, ついで 5' 位のハロゲン化ついで 2' 位のハロゲン化が行われた。各生成物は元素分析, UV 吸収スペクトル並びに既知物質への誘導によって構造を確認した。



シチズンから 2,2'-Cyclocytidine の合成収率は 50—60% であり、又 Ara-C は 2,2'-Cyclocytidine から定量的に得られる。この初期の反応 (2,2'-Cyclization) は 5' 置換シチズン及び 5 置換シチズンにも適用することが可能で、今後新規シチズン誘導体の合成に極めて有利に利用され得ると考えられる。

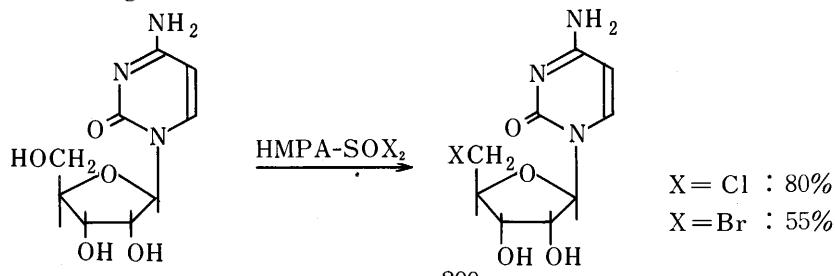
SOX₂-DMF 系 (Complex I) の反応

Complex (III) の場合とほぼ同様の結果を得たが、5' 位のみ反応した 5'-chloro-5'-deoxycytidine をも得た。然し Complex (II) の場合には何ら生成物を与えなかった。

第3章 ヌクレオシドの5'位の選択的ハロゲン化反応

5'-Halogenonucleoside は各種 5' 置換ヌクレオシドの成形中間体として有用である。第2章に於いて述べた様に SOX₂-DMF 系の Vilsmeier-Haack 試薬 (Complex I) とシチズンとの反応の際、一部 5' 位の選択的ハロゲン化の起きることを見出したので更に検討を行った。従来この種の化合物は 2', 3' 位水酸基の保護、5' 位のスルホニル化、次いで 5' 位のハロゲン置換によって得られていた。

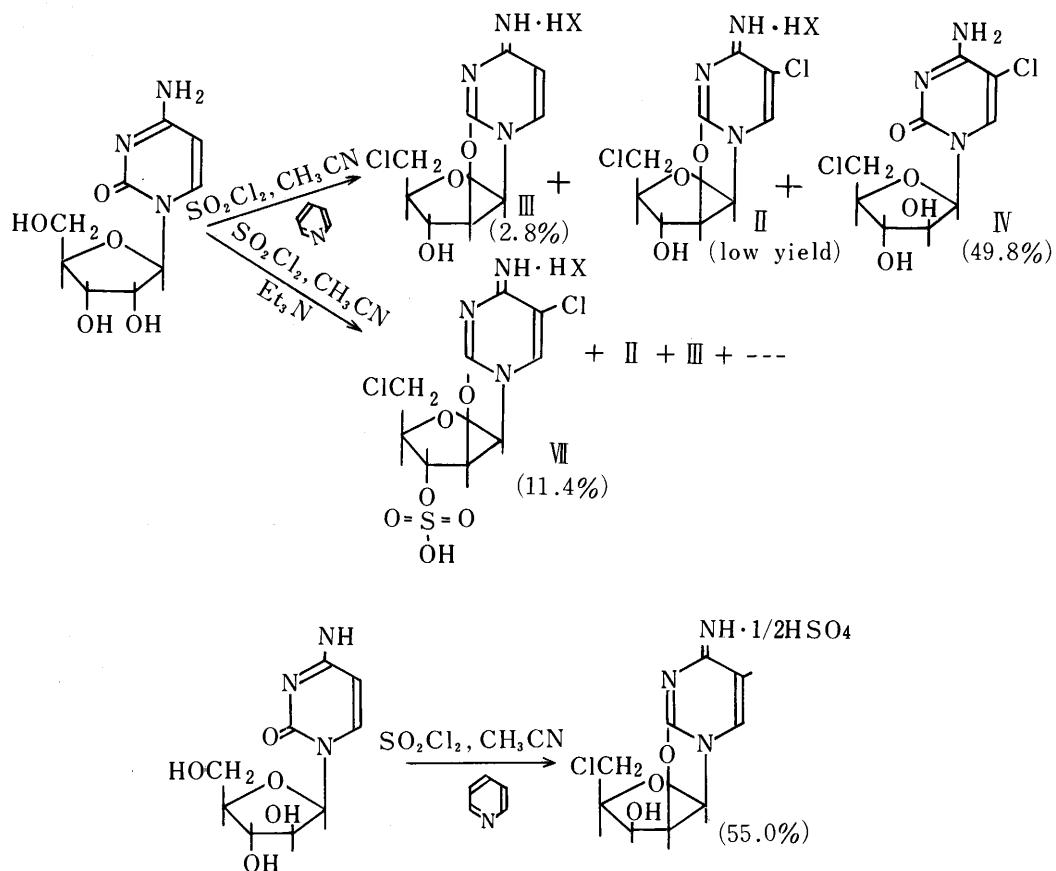
Dods (1969) は Complex (II) を用いて無保護のウリジンの 5' 位を直接ハロゲン化する方法を見出している。演者はシチズン及びアデノシンにこの方法を適用したが、目的物を得ることが出来なかつた。然し、Hexamethylphoramide (HMPA) 中で SOX₂ を反応させることにより無保護のヌクレオシドより直接 5'-Halogenonucleoside を好収率で得ることができた。



本法はアデノシンにも適用可能であり、5'-置換ヌクレオシドの合成の際に有用な方法であるため、多くの研究者によって利用されている。

第4章 シトシンヌクレオシドとスルフリルクロリドの反応

各種の酸ハライド類(RSO_2X , SOX_2 , POX_3 , RCOX)がヌクレオシドの反応試薬として研究されている。これらの酸ハライドによる反応は酸ハライドの種類により、又反応条件により各種の異った反応生成物の得られることが知られている。演者は従来研究されたことのない SO_2Cl_2 とヌクレオシドの反応を検討し、新しい知見を得た。



上式以外にウリジンについても検討を行ない、結局 SO_2Cl_2 とピリミジンヌクレオシドとの反応に於いて、次の反応が起きることを明らかにした。

5-Halogenation

5'-Halogenation

2',3'-Cyclic sulfate, chlorosulfate formation \longrightarrow 2,2'-Cyclization

第5章 5-クロロピリミジンヌクレオシドのアルカリ中での反応

5-クロロピリミジンヌクレオシドの生化学的重要性が近年認識されているにも拘はらず、その性質は余り研究されていない。演者は5種の5-クロロピリミジンヌクレオシドについてアルカリに対する

反応性を検討した。N-Chlorosuccinimide を用い Cytidine(CR), 1- β -D-Arabinofuranosylcytosine cytosine(CA), Uridine(UR) のクロル化を行ない、好収率でそれぞれの 5-クロル体(5-chloro-CR, 5-chloro-CA, 5-chloro-UR)を得た。2,2'-Anhydro-5-chloro-1- β -D-arabinofuranosylcytosine(5-chloro-anhydro-CA)は5-chloro-CRとVilsmeier-Haack試薬との反応によって得た。5-chloro-1- β -D-arabinofuranosyluracil(5-chloro-UA)は5-chloro-CAのアルカリ中での脱アミノ化反応によって得た。

各ヌクレオシドのアルカリに対する挙動は主にUV吸収スペクトル、ペーパークロマトグラフィーを用いて追跡し、一部反応生成物を単離して構造を決定した。クロル化されていないヌクレオシドのうちURは極めて安定であったがCRは脱アミノ化を受けURに変化した。2'位水酸基が塩基に対してcis位にあるヌクレオシドは大巾なUV吸収の減少を起した。これは6,2'-Anhydro bond形成並びにピリミジン環の開裂によるものと推察した。

5位のクロル化されたヌクレオシドは何れもアルカリにより大きな変化を受け、ribon型のヌクレオシドでは6,5'-Anhydro bondの形成とピリミジン環の開裂、arabino型のヌクレオシドでは6,2'-Anhydro bondの形成とピリミジン環の開裂が起きると推察した。後者の場合には再閉環して生じた文献既知のImidazoline nucleosideを単離した。

5-Chloro-anhydro-CAの場合にはアルカリ処理の条件によって異った生成物を得、強いアルカリ処理の条件下では2,2'-Anhydro bondの開裂前に塩素が水酸基に置換した2,2'-Anhydro-4-hydroxy-1- β -D-arabinofuranosyl cytosine(5-Hydroxy-anhydro-CA)を得、これを単離同定した。弱いアルカリ処理(pH 10)の条件下では5-Hydroxyl化よりも先にAnhydro bondの開裂した5-Chloro-CAを得た。

論文の審査結果の要旨

著者は先ず、脳障害治療薬であるCDP-コリンの合成につき、コリン磷酸とCMPをスルフォニルクロリドで扱うと収率よく得られることを発見した。この反応の関連として、シチヂンを各種溶媒(DMF, HMPA, CH₃CN)中、スルフォニルクロリド、チオニルクロリド及びブロミド、オキシ塩化燐、スルフリルクロリド等と扱うことにより、2,2'-シクロシチヂンを初めとし、アラビノシルシチヂン、5'-クロロアラビノシルシチヂン、2',5'-デクロロ-2',5'-デオキシシチヂン、2,5'-アンヒドロ-1- β -D-アラビノシルウラシル、2,5'-アンヒドロ-1- β -D-アラビノシルシチヂン、5'-ベンジルチオ-5'-デオキシシチヂン、5'-メチルチオ-5'-デオキシシチヂン、5'-デオキシシチヂン、5'-クロロ及び5'-ブロモ-5'-デオキシシチヂン-5-クロロシクロシチヂン、5,5'-デクロロ-5'-デオキシ-1- β -D-リキソソシルシチヂン等の簡易を合成法を開発した。又、5-ハロゲノシチヂン及び、5-ハロゲノ-アラビノシルシチヂンをアルカリで扱うと速かにUVの消失が見られることを発見した。

これらの知見は興味あるものであり、学位論文請求に値するものと考える。