



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31820">https://hdl.handle.net/11094/31820</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">大阪大学の博士論文について</a>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 3 7 8 5 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 冨田 研一

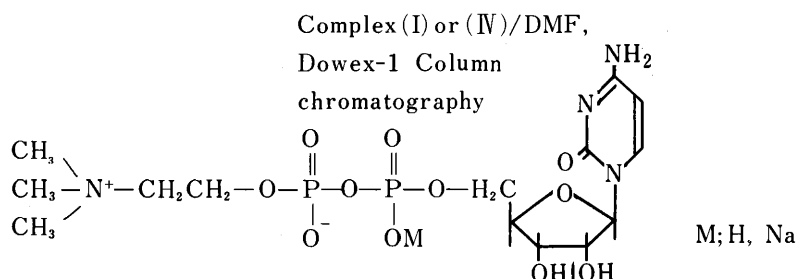
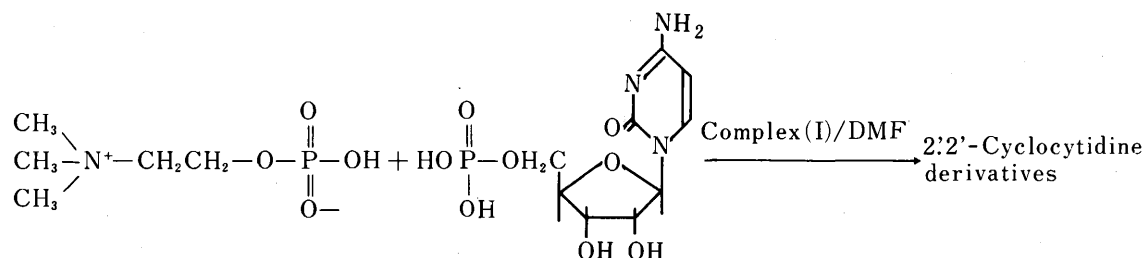
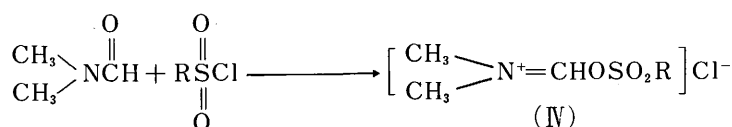
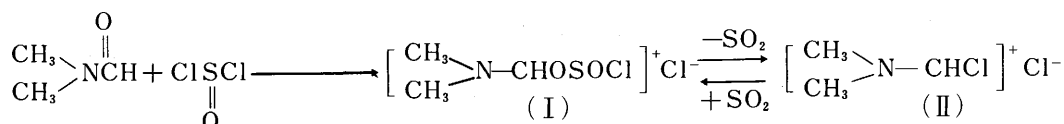
## 論 文 内 容 の 要 旨

### 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- $\beta$ -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

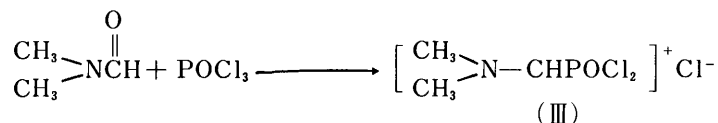
CDP-choline は国内で医薬品 (意識障害治療剤) として利用されている。演者はこの化合物の簡便な合成法を開発する目的で  $\text{SOCl}_2$ -DMF (Vilsmeier-Haack 試薬) 及び Sulfonyl chloride-DMF の反応系を用い, Cytidine 5'-monophosphate (5'-CMP) と choline phosphate とを直接縮合して, CDP-choline を合成することに成功した。収率はそれぞれ 60% (5'-CMP に対し) であり従来法に比して DCC の様な高価な試薬を用いない点及び One-step で合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。



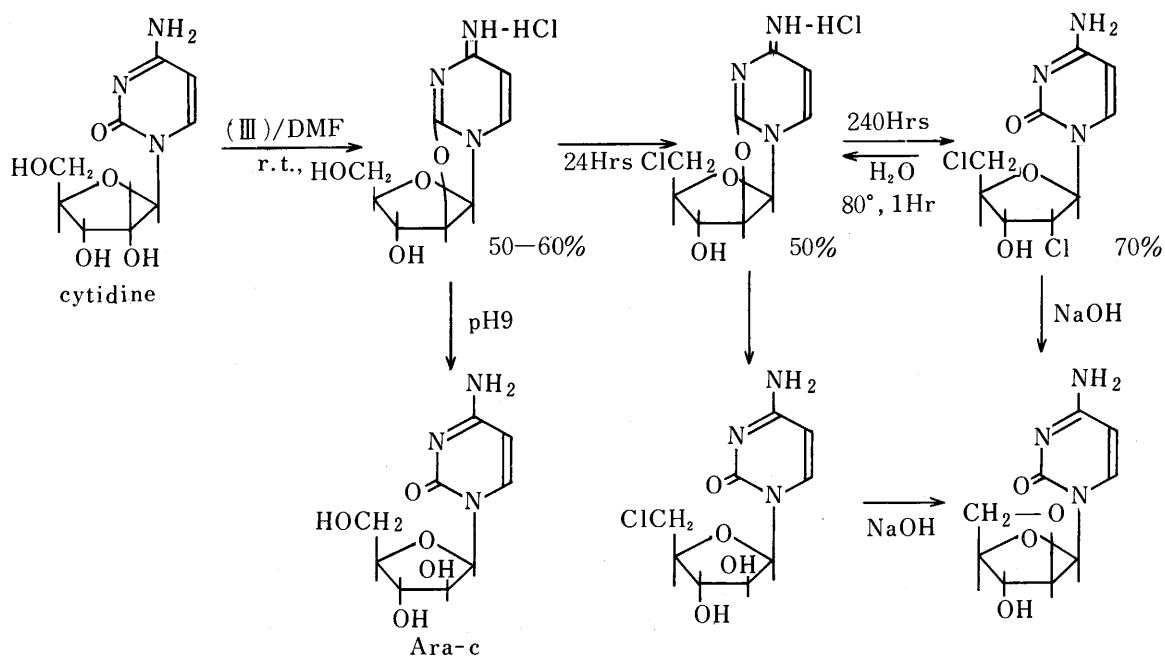
## 第2章 2,2'-Cyclocytidine 及びその関連物質の合成

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ジンから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。

### POCl<sub>3</sub>-DMF系 (Complex III) の反応



シチジ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。



シチデンから 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' 置換シチデン及び 5 置換シチデンにも適用することが可能で、今後新規シチデ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。

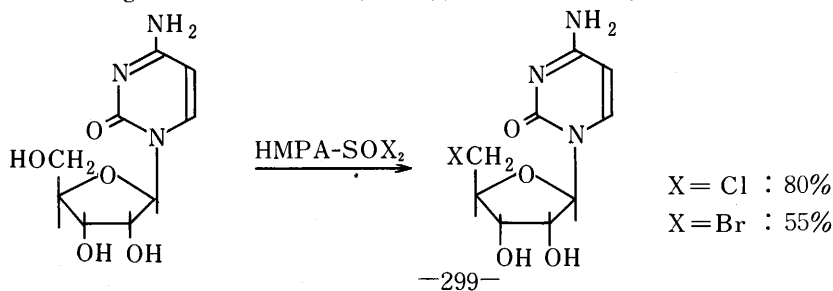
#### SOX<sub>2</sub>-DMF 系 (Complex I) の反応

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合成中間体として有用である。第 2 章に於いて述べた様に SOX<sub>2</sub>-DMF 系の Vilsmeier-Haack 試薬 (Complex I) とシチデンとの反応の際、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。

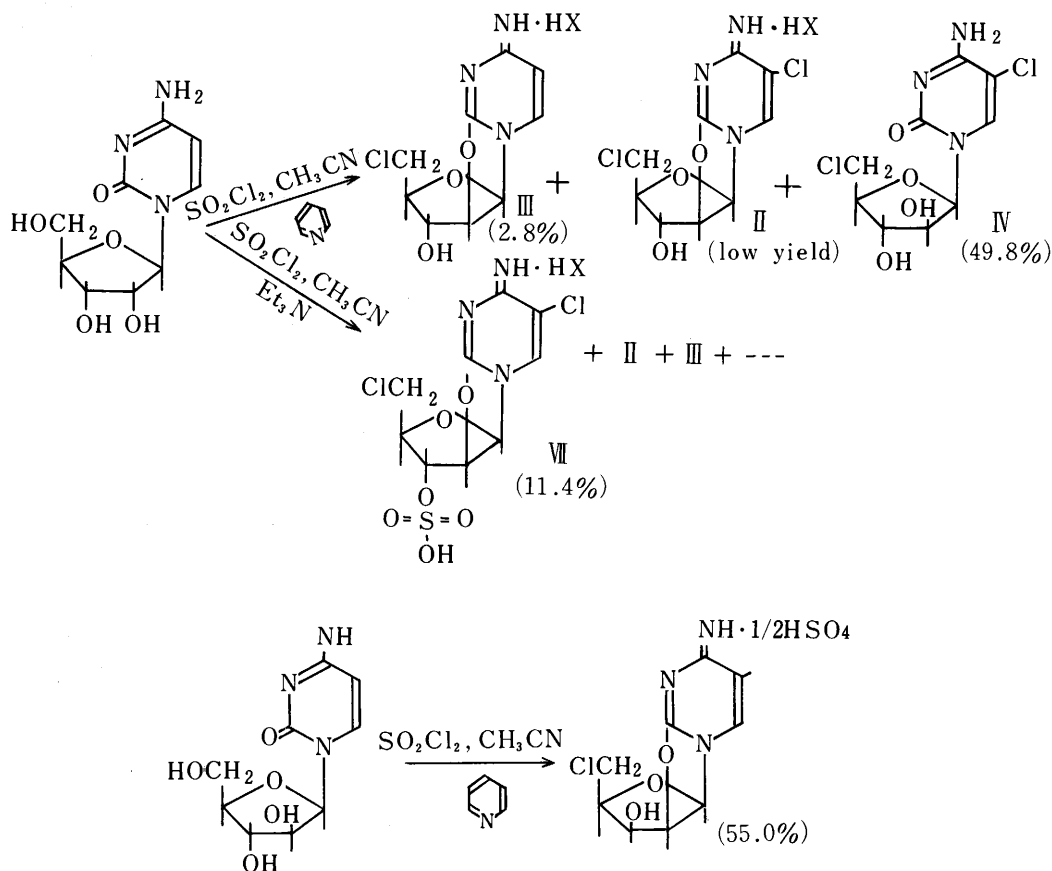
Dods (1969) は Complex (II) を用いて無保護のウリジンの 5' 位を直接ハロゲン化する方法を見出している。演者はシチデン及びアデノシンにこの方法を適用したが、目的物を得ることが出来なかった。然し、Hexamethylphosphoramide (HMPA) 中で SOX<sub>2</sub> を反応させることにより無保護のヌクレオシドより直接 5'-Halogenonucleoside を好収率で得ることができた。



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( $\text{RSO}_2\text{X}$ ,  $\text{SOX}_2$ ,  $\text{POX}_3$ ,  $\text{RCOX}$ )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  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  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  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  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- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine (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- $\beta$ -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- $\beta$ -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, ribo 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- $\beta$ -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, コリン燐酸と 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, CH<sub>3</sub>CN) 中, スルフォニルクロリド, チオニルクロリド及びプロミド, 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, アラビノシルシトシン, 5'-クロロアラビノシルシトシン, 2', 5'-ヂクロロ-2', 5'-デオキシシチヂン, 2, 5'-アンヒドロ-1- $\beta$ -D-アラビノシルウラシル, 2, 5'-アンヒドロ-1- $\beta$ -D-アラビノシルシトシン, 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'-プロモ-5'-デオキシシチヂン, 5-クロロシクロシチヂン, 5, 5'-ヂクロロ-5'-デオキシ-1- $\beta$ -D-リキソシルシトシン等の簡易な合成法を開発した。又, 5-ハロゲンシチヂン及び, 5-ハロゲン-アラビノシルシトシ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ている。