OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	ピリミジン塩基をもつシクロヌクレオシド誘導体の構造化学的研究
Author(s)	山縣, ゆり子
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32778
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【1】

氏名・(本籍)	山縣(やまがた) ゆり子(こ)
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第5090号
学位授与の日付	昭和55年9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	**ピリミジン塩基をもつシクロヌクレオシド誘導体の構造化学的研究**
論文審査委員	(主査) 教授 冨田 研一 (副査) 教授 池原 森男 教授 枡井雅一郎 教授 佐々木喜男

論文内容の要旨

緒論

核酸は遺伝情報の保存，伝達，および蛋白質合成に大きな役割を果たしている極めて重要な物質である。またその構成成分であるヌクレオシドもそれ自身で薬物としての作用を有するものもあり，その点でも重要な物質である。

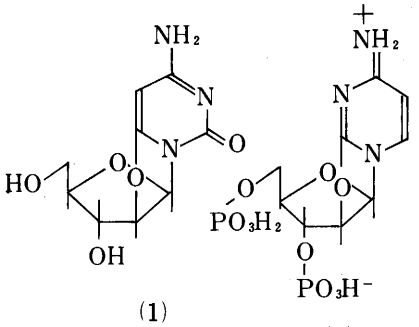
シクロヌクレオシドは，グリコシド結合以外にもう一つ共有結合をもっているために，核酸の三次構造を決める上で重要な糖と塩基の相対配置を規定するグリコシド結合まわりのねじれ角(χ_{CN})が固定されている。従ってシクロヌクレオシドは溶液中でも比較的限定されたコンホメーションをとることから，溶液中での物理化学的性質を研究するのによいモデル化合物であり，その構造化学的研究は興味ある課題である。

現在までに，ヌクレオシド誘導体によく使われているVicinalのHH間カップリング定数と二面角の関係式(修正Karplus式[1])のシクロ体への適用の妥当性について調べられており，適用できない部位のあることが報告されている。[2][3] またモノヌクレオシドの円偏光二色性(CD)のCotton効果が塩基と糖との相互作用によって生じることから，シクロヌクレオシドをつかって，CDのCotton効果とグリコシド結合まわりのねじれ角(χ_{CN})との関係について多くの研究があり，[4][5][6] ピリミジンヌクレオシドについては，一般に，グリコシド結合まわりのねじれ角がanti領域($\chi_{CN}\fallingdotseq 0\sim60°$)をとるときは，260nm付近に正のCotton効果をもつことが報告されている。[4]

そこで演者は，種々のピリミジン塩基をもつシクロヌクレオシドのX線解析を行ない，ピリミジンシクロヌクレオシドの詳細な分子構造上の特徴を明らかにするとともに，H^1-NMRを測定し，修正

Karplus式がシクロヌクレオシドに適用できない点について，X線解析の結果をつかった量子化学的計算から検討を加えた。さらにCDを測定し，$\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移によるCDのCotton効果についてもX線解析の結果を考慮して理論的に検討した。

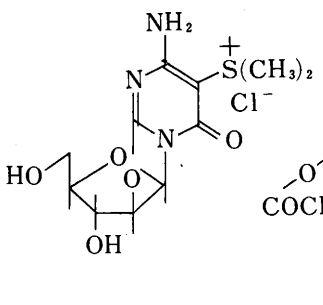
なお本論において用いたピリミジン塩基をもつシクロヌクレオシド誘導体の名称及び構造式を略称とともに次に示す。



(1)

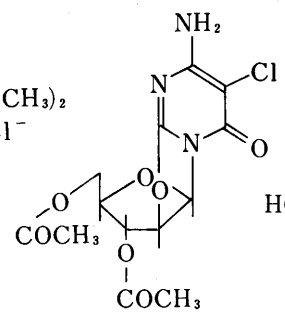
6,2'-O-cyclo C
6,2'-anhydro-1-ß-D-arabinofuranosyl-6-hydroxycytosine

(2)



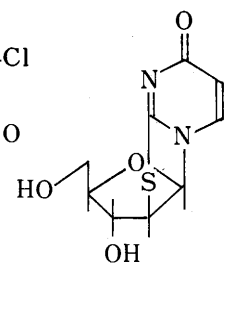
(3)

2,2'-O-cyclo-5S$(CH_3)_2$-oxo^{6}C
2,2'-anhydro-1-ß-D-arabinofuranosyl-5-dimethyl-sulfonio-6-oxocytosine chloride



(4)

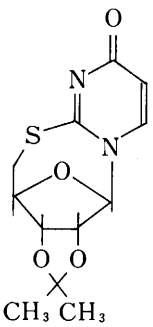
2,2'-O-cyclo-5Cl-oxo^{6}C
2,2'-anhydro-1-(3',5'-di-O-acetyl-ß-D-arabino-furanosyl)-5-chloro-6-oxocytosine



(5)

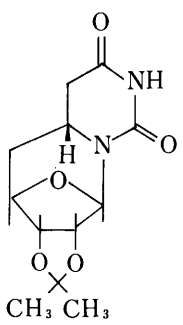
2,2'-S-cyclo-s^{2}U
2,2'-anhydro-1-ß-D-arabinofuranosyl-2-thiouracil

2,2'-O-cyclo-3,5'-CDP
2,2'-anhydro-1-ß-D-arabinofuranosylcytosine-3',5'-diphosphate



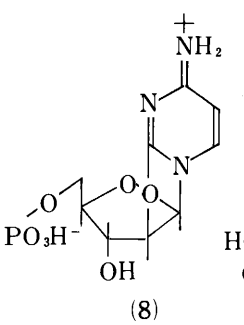
(6)

2,5'-S-cyclo-s^{2}U
2,5'-anhydro-1-(2',3'-O-isopropylidine-ß-D-ribofuranosyl)-2-thiouracil



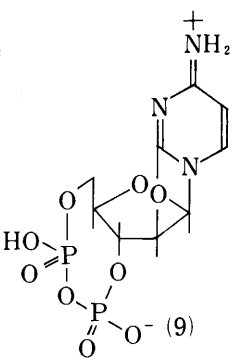
(7)

6,5'-cyclo-hU
6(R),5'-anhydro-1-(2',3'-O-isopropylidene-ß-D-ribofuranosyl)-5,6-dihydrouracil



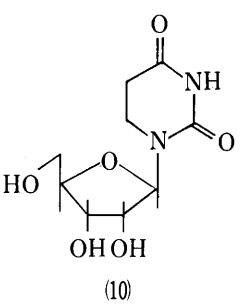
(8)

2,2'-O-cyclo-5'-CMP
2,2'-anhydro-1-ß-D-arabinofuranosylcytosine-5'-monophosphate



(9)

2,2'-O-cyclo-3',5'-cyclic-CDP
2,2'-anhydro-1-ß-D-arabinofuranosylcytosine-3',5'-anhydro-diphosphate



(10)

hU
5,6-dihydro-uridine

本　論

第1章　X線解析によるピリミジンシクロヌクレオシドの研究

〔1〕　実　験

試料は，6,2′-O-cyclo-C, 2,2′-O-cyclo-5S(CH_3)$_2$-oxo^{6}C及び2,2′-O-cyclo-5Cl-oxo^{6}Cについては，興人株式会社金井貞博士によって合成されたものを[7][8]また2,2′-S-cyclo-s^{2}U, 2,5′-S-cyclo-s^{2}U及び6,5′-cyclo-hUについては北海道大学薬学部上田亨教授によって合成された[6]ものを用いた。2,2′-O-cyclo-3,5′-CDPは金井らの方法[4]により新たに合成した。

それぞれの結晶学的データーを表1－6に示す。

表1　6,2′-O-cyclo-C

$C_9H_{11}N_3O_5$	FW 241.11
Monoclinic	Space group $P2_1$
$a=10.491(10)$ Å	$Z=2$
$b=7.255(7)$	$F(000)=252$
$c=6.858(14)$	$V=507.45$ Å^3
$\beta=103.55(10)°$	$D_m=1.571$ Mg m^{-3}
λ(Cu $K\alpha$)=1.5418Å	$D_x=1.578$
$\mu=1.13$mm^{-1}	

表2　2,2′-O-cyclo-3′,2′-CDP

$C_9H_{13}N_3O_{10}P_2.H_2O$	FM 403.18
Monoclinic	Space group $P2_1$
$a=10.286(2)$Å	$Z=2$
$b=6.594(3)$	$F(000)=416$
$c=11.177(3)$	$V=753.5(4)$Å^3
$\beta=96.27(3)°$	$D_m=1.778(2)$Mg m^{-3}
λ(Mo $K\alpha$)=0.71069Å	$D_x=1.777$
$\mu=0.367$mm^{-1}	

表3

	2,2′-O-cyclo-5S(CH_3)$_2$-oxo^{6}C	2,2′-O-cyclo-5Cl-oxo^{6}C
Chemical formula	$C_{11}H_{16}N_3O_5S^+Cl^-$	$C_{13}H_{14}ClN_3O_7$
FW	337·98	359.75
Crystal system	orthorhombic	tetragonal
a(Å)	11·156(3)	20·125(10)
b(Å)	17·403(10)	20·125(10)
c(Å)	7·355(8)	7·566(8)
Space group	$P2_12_12_1$	$I4_1$
Z	4	8
D_m(Mg m^{-3})	1·512	1·550
D_x(Mg m^{-3})	1·570	1·559
μ(Cu $K\alpha$)(mm^{-1})	3·62	2·63
F(000)	704	1488
V(Å^3)	1427·96	3064·35

表4　2,5′-S-cyclo-s^{2}U

$C_{12}H_{14}N_2O_4S$	$M_r=282.32$
Orthorhombic	Space group $P2_12_12_1$
$a=7·694(1)$Å	$Z=4$
$b=9·470(3)$	$F(000)=592$
$c=17·628(7)$	$V=1284·3(7)$Å^3
λ(Mo $K\alpha$)=0·71069Å	$D_m=1·448(1)$Mg m^{-3}
$\mu=0·178$mm^{-1}	$D_x=1·459$

表5　2,2′-S-cyclo-s^{2}U

$C_9H_{10}N_2O_4S$	$M_r=242.25$
Monoclinic	Space group $P2_1$
$a=8·881(1)$Å	$Z=2$
$b=6·841(2)$	$F(000)=252$
$c=8·454(1)$	$V=494·1(2)$Å^3
$\beta=105·84(1)°$	$D_m=1·627(1)$Mg m^{-3}
λ(Mo $K\alpha$)=0·71069Å	$D_x=1·628$
μ(Mo $K\alpha$)=0·327 mm^{-1}	

表6　6,5′-cyclo-hU

$C_{12}H_{16}N_2O_5$	FW 268.27
Monoclinic	Space group C2
a＝11.220(2)Å	Z＝4
b＝6.393(1)	F(000)＝568
c＝18.963(3)	V＝1293.8(4)Å^3
β＝107.98(1)°	D_m＝1.372(3)Mg m^{-3}
λ(Cu Kα)＝1.54173 Å	D_x＝1.377
μ(Cu Kα)＝0.921 mm^{-1}	

強度データーはすべて理学製自動四軸型回折計を用いて測定した。

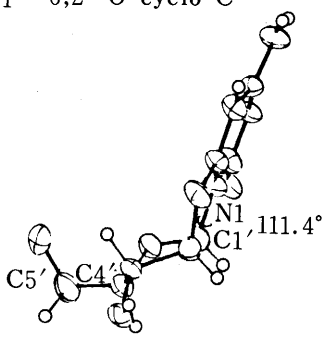
解析は，6,2′-O-cyclo-Cについては，最小値函数法，6,5′-cyclo-hUについては，ベクトル求像法，2,2′-S-cyclo-s^{2}Uについては，プログラムMULTAN[10]を使った直接法で，その他については，重原子法で行なった。

構造の精密化は，完全マトリックス最小二乗法もしくはブロック近似最小二乗法によって行なった。最終のR値（$R=\frac{\Sigma||Fo|-|Fc||}{\Sigma|Fo|}$）はすべて7％以下である。

〔2〕　結果と考察

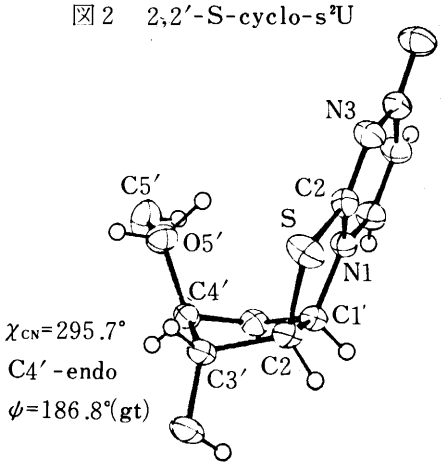
X線解析の結果明らかになったそれぞれのピリミジンシクロヌクレオシド誘導体の分子構造を図1－4に示す。

図1　6,2′-O-cyclo-C



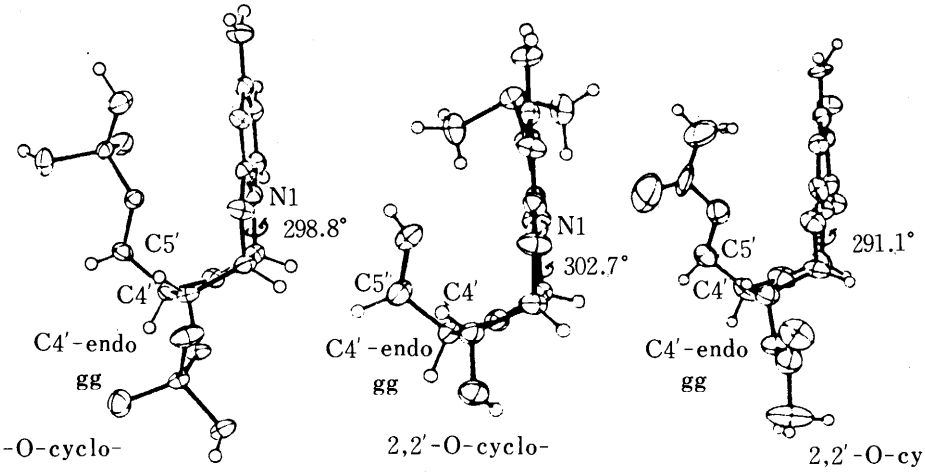
C4′-exo
gg

図2　2,2′-S-cyclo-s^{2}U



χ_{CN}=295.7°
C4′-endo
ψ=186.8°(gt)

図3

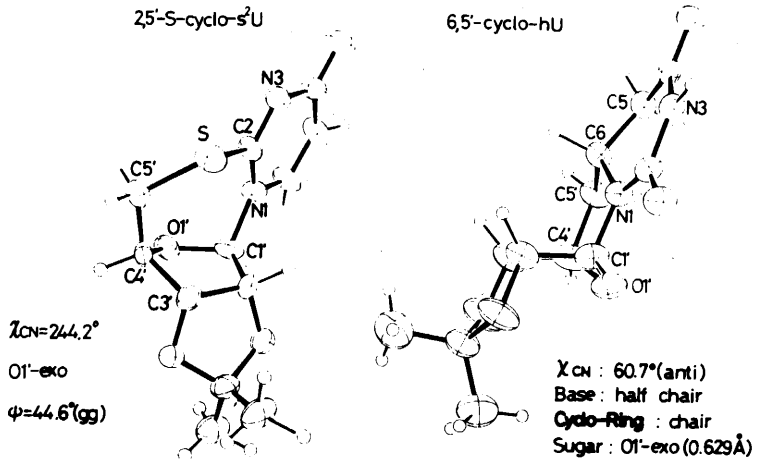


2,2′-O-cyclo-3′,5′-CDP

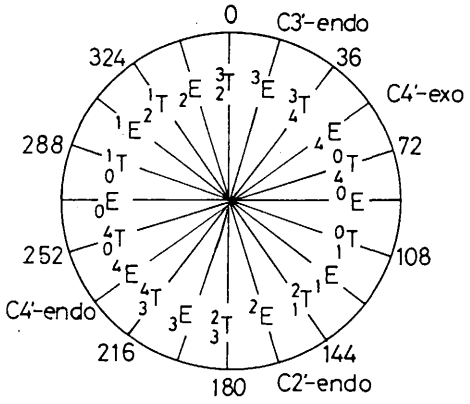
2,2′-O-cyclo-5S(CH$_3$)$_2$-oxo^{6}C

2,2′-O-cyclo-5Cl-oxo^{6}C

図4

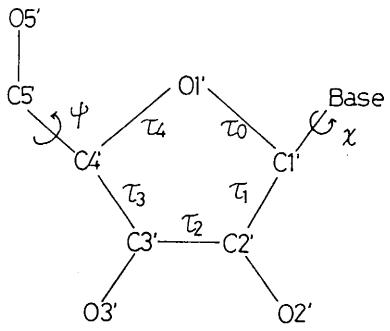


Pseudorotational Circle



$$\tan P = \frac{(\tau_4 + \tau_1) - (\tau_3 + \tau_0)}{2\tau_2(\sin 36 + \sin 72)}$$

P; the Phase Angle of Pseudorotation



ヌクレオシドのコンホメーションを規定するねじれ角[11]は図5に示す。

1）グリコシド結合まわりのコンホメーション

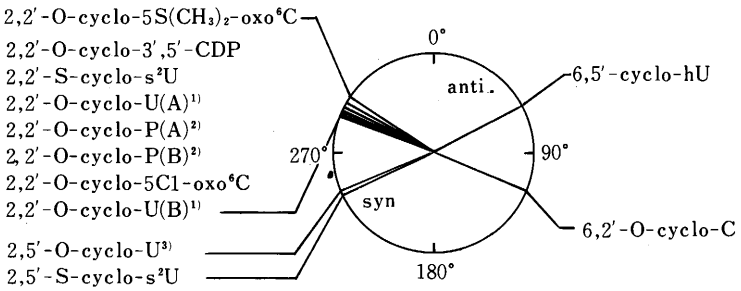
今までに解析されているピリミジン塩基をもつシクロヌクレオシド誘導体のχ_{CN}の分布は，図6に示したとおりである。6,2'-O-cyclo-Cとすべての2,2'-シクロヌクレオシドのχ_{CN}はシクロ体でない通常のピリミジンヌクレオシド($\chi_{CN} \fallingdotseq 0° \sim 60°$もしくは$210° \sim 250°$)でみられない$\chi_{CN}$の領域にあり，シクロ体特有の値になっている。

これまで解析された2,2'-シクロ体のグリコシド結合まわりのχ_{CN}のばらつきは約13°であり，各χ_{CN}の値と糖部のねじれ角τ_1の間に相関のあることが明らかになり，その相関係数は0.88と大きい（図7）これはシクロ化により新たに形成されたほぼ平面をなす5員環のわずかなパッカリングのちがいを反映しているものと思われる。

2）糖のコンホメーション

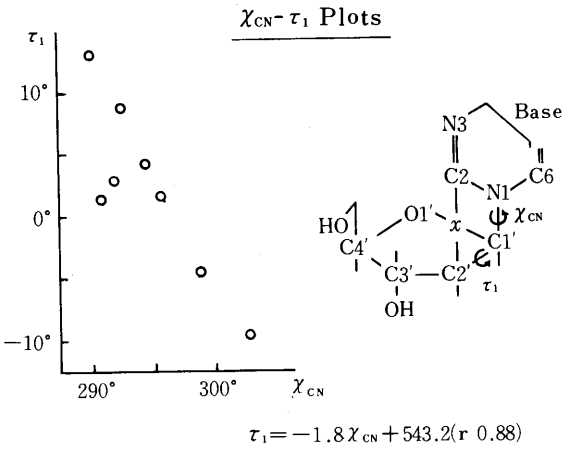
2'-シクロヌクレオシドの糖のコンホメーションは

図6　χ_{CN} values (°) for Pyrimidine Cyclonucleosides



1) ref. 12,13
2) ref. 15
3) ref. 2, 14

図7



$\tau_1 = -1.8\chi_{CN} + 543.2$ (r 0.88)

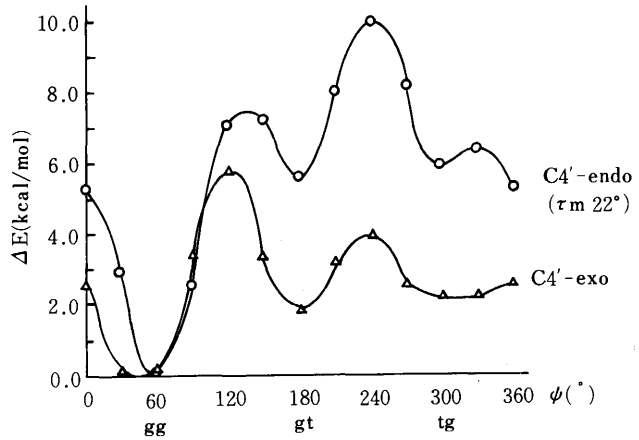
表7に示すように糖のパッカリングとC4′-C5′結合まわりのコンホメーションがそれぞれ(1)C4′-exo, gg or gt (2)C4′-endo, gt or tg (3)C4′-endo, gg(分子内short Contact)の3つに分類できることが明らかになり，立体的に無理のないようなコンホメーションをもっていることがわかる。

C4′-exoとC4′-endoの場合について，C4′-C5′結合まわりのねじれ角(ψ)とエネルギーとの相関について，INDO法による計算結果を図8に示したが(1)と(3)についてはX線解析結果をうまく説明できた。

表7　Torsion Angles(°) Describing the Conformation of the Sugar Moieties in 2′-Cyclonucleosides

	τ_0	τ_1	τ_2	τ_3	τ_4	τ_m	P	ψ
6,2′-O-cyclo-C	-31.4	6.2	19.7	-38.9	44.3	45	64(C4′-exo)	gg
2,2′-O-cyclo-P(A)	-31.2	8.9	14.6	-33.5	41.0	40	69(C4′-exo)	gt
2,2′-S-cyclo-s²U	19.2	1.7	-20.4	31.8	-32.6	34	233(C4′-endo)	gt
2,2′-O-cyclo-U(A)	14.4	4.2	-19.7	28.3	-27.3	29	227(C4′-endo)	gt
2,2′-O-cyclo-U(B)	9.3	12.9	-28.9	34.5	-27.7	34	214(C4′-endo)	gt
2,2′-O-cyclo-P(B)	14.3	2.9	-17.7	26.4	-25.6	28	230(C4′-endo)	tg
2,2′-O-cyclo-3′,5′-CDP	16.9	-4.5	-8.5	18.1	-22.2	22	247(C4′-endo)	gg
2,2′-O-cyclo-5S(CH3)2-oxo6C	19.5	-9.5	-3.1	14.2	-21.4	22	262(C4′-endo)	gg
2,2′-O-cyclo-5Cl-oxo6C	10.0	1.3	-11.1	17.3	-17.7	18	232(C4′-endo)	gg

図8　A Plot of the Variation in Total Energy



5'-シクロヌクレオシドの糖のコンホメーションはO1'-exo型であることがわかった。

第2章　NMRによるピリミジンシクロヌクレオシドの研究

〔1〕　実験

(1)-(8)の化合物についてH'-NMRを測定した。化学シフトとカップリング定数はコンピューターシミュレーションによって解析した。

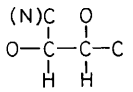
〔2〕　結果と考察

分子構造がもっともRigidと考えられる6,5'-cyclo-hUについて考察すると表8に示したようにJcalcとJobsはH2'H3'をのぞいて相互に比較的よく対応している。従って結晶中の分子構造が溶液中でも保持されていること，およびそれぞれのフラグメントに関して修正Karplus式[1)16)]の適用がほぼ妥当であることが示唆された。しかしH2'H3'に関しては使用した修正Karplus式が妥当ではないことが示された。

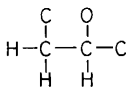
表8

	Fragment I			Fragment II		Fragment III			
	H1'-H2'	H2'-H3'	H3'-H4'	H4'-H5'	H4'-H5''	H5'-H6	H5'' H6	H6-H5a	H6-H5b
θ_{H-H}(°)	89	-4	-85	58	-61	39	155	-45	-164
Jcalc*	0.0	9.3	0.0	2.8	2.4	7.0	11.2	5.2	12.7
Jobs(Hz)	0.0	6.0	0.0	2.8	2.8	7.9	8.5	4.1	13.2

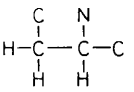
Fragment I



Fragment II



Fragment III



* Jcalc=10.5cos²θ-1.2cosθ[1)]

Jcalc=10.1cos²θ[2)] (0≤θ≤90°)

Jcalc=10.5cos²θ (0≤θ≤90°)[2)]
13.7cos²θ(90≤θ≤180°)

次に糖のパッカリングとしてC4'-endoとC4'-exoコンホメーションをとることがX線解析より明らかになった2'-シクロヌクレオシドのカップリング定数を表9にまとめて示した。従来，ヌクレオシドについてよく使用されている修正Karplus式[1)]を用いて，それぞれのコンホメーションの場合のカップリング定数Jの予想値を計算した結果を表10に示してあるがこの値と表9の実測値を比較すると$J_{1'2'}$に関する実測値がC4'-endo，C4'-exoのどちらの予想値とも対応しないことがわかる。

以上のように修正Karplus式が適用できないことがわかった6,5'-cyclo-hUのH2'H3'および2'-シク

表9　Coupling Constants(Hz) of 2'-Cyclonucleosides

—	$J_{1'2'}$	$J_{2'3'}$	$J_{3'4'}$	$J_{4'5'}$	$J_{4'5''}$
6,2'-O-cyclo-C	5.7	0.8	2.2	4.2	6.9
2,2'-O-cyclo-3',5'-CDP	5.7	0.0	1.5	3.7	3.7
2,2'-O-cyclo-5'-CMP	5.7	0.0	1.3	3.8	3.8
2,2'-O-cyclo-5S(CH_3^g)$_2$-oxo^{6}C	5.9	0.0	-	3.6	3.6
2,2'-O-cyclo-5C1-oxo^{6}C	5.9	0.0	1.5	3.2	4.8
2,2'-S-cyclo-s^{2}U	6.3	2.0	3.6	4.0	6.5
α-2,2'-O-cyclo-U*)	5.4	(5.4)	9.2	2.3	4.6
α-2,2'-O-cyclo-C*)	5.5	(5..4)	9.2	2.3	4.7

*) ref. 17

表10[3]	$J_{1'2'}$	$J_{2'3'}$	$J_{3'4'}$
C4'-endo	8.9	0.2	0.0
C4'-exo	9.1	6.1	10.2

ロヌクレオシドのH1'H2'についてFinite Perturbation Theory(FPT) INDO法[18]を用いてJ値の計算を試みた。FPT-INDO法ではカップリング定数J値は次式で与えられる。

Calculation of Coupling Constants

Finite Perturbation Theory(FPT) INDO Method

$$J_{AB}=(\hbar/2\pi)r_A r_B K_{AB}$$

$$K_{AB}=(8\pi\beta/3)^2 s_A^2(O)\, s_B^2(O)\,[\rho s_A s_A(h_B)/h_B]$$

r : the gyromagnetic ratio for nucleus
$s^2(O)$: the density at the nucleus of the valence s orbital
$\rho s_A s_A(h_B)/h_B$: the electron spin density at the nucleus of atom A when a magnetic perturbation h_B is present at the nucleus of atom B

計算結果は表11に示す。通常のアラビノ体が2'-シクロ体と同じコンホメーションをとる[19]とき，すなわちpseudorotationの位相角Pが似た値をとる場合を比較してみると2'-シクロ体の$J_{1'2'}$値は，約3 Hz小さくなっており；修正Karplus式の予想値より実測値が約3Hz小さかったこととよく対応している。6,5'-cyclo-hUの$J_{2'3'}$値についても同様である。この原因としては，図9-10に示したようにX線解析で明らかになったシクロ環部のC1', C2'まわり，あるいはC2', C3'まわりの結合角のひずみによるものと思われる。

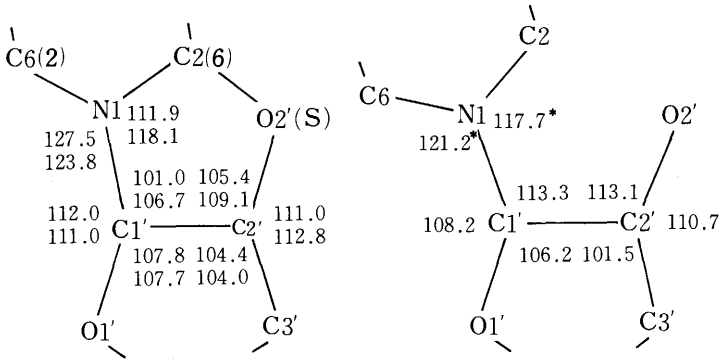
表11 J_{HH}(Hz) Calculated by the FPT-INDO Method

H1′-C1′-C2′-H2′	P(°)	θ_{HH}(°)	J_{HH}(Hz)	
6,2′-O-cyclo-C	64	8	5.3	
2,2′-O-cyclo-5C1-oxo^{6}C	233	4	4.2	
2,2′-O-cyclo-3′,5′-CDP	247	-2	5.2	
2,2′-O-cyclo-5S$(CH_3)_2$-oxo^{6}C	266	-7	5.7	
2,2′-S-cyclo-s^{2}U	233	3	6.3	**
Arabinonucleoside*	54	-2	9.2	
Arabinonucleoside*	234	0	7.3	

H2′-C2′-C3′-H3′	P(°)	θ_{HH}(°)	J_{HH}(Hz)
6,5′-cyclo-hU	269	4	6.0

** FPT-CNDO Method
* A, Jaworski, I, Ekiel & D, Shugar (1978)

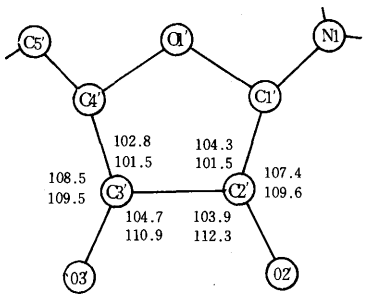
図9 Bond Angles(°) at C2′ and C1′



上段：O-cyclo deriv.
下段：2,2′-S-cyclo-s^{2}U

Arabinose deriv.
* ref. 20

図10 Bond Angles(°) at C2′ and C3′



上段：6,5′-cyclo-hU, 2,5′-S-cyclo-s^{2}U
下段：Ribose*

* ref. 21

そこで結合角のひずみが果たしてJ値にどのような影響を与えるのかを明らかにするためにvicinal のカップリング定数をもっとも簡単な系であるエタンについて検討してみた。その結果，図11に示したようにO-シクロ体のように結合角に大きなひずみをもっていると二面角(θ_{HH})が0°付近で特にJ_{HH}値が小さくなることがわかった。

以上のことを考慮して2′-シクロ体の溶液中での分子構造を推定すると糖のパッカリングは，すべての化合物について，C4′-endoが優位であることがわかった。

図11

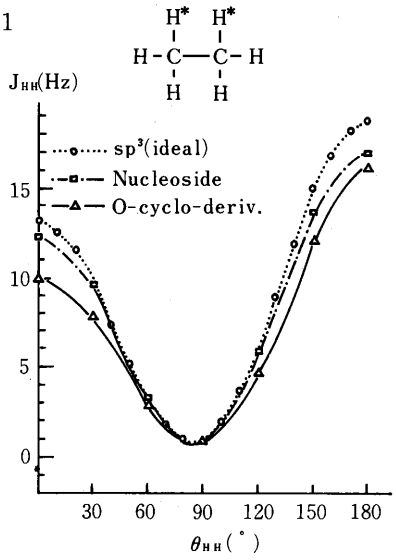
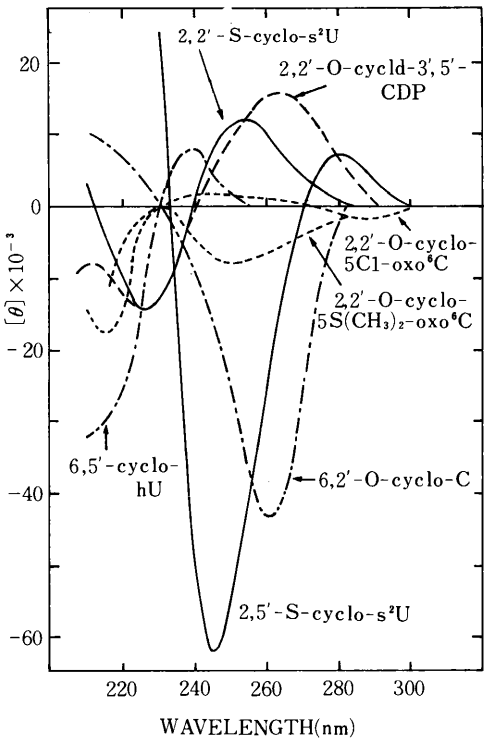


図12



第3章　CDによるピリミジンシクロヌクレオシドの研究

〔1〕　実験

(1)-(10)の化合物についてCDおよびUVスペクトルを測定した。図12にX線解析を行なったもののCDスペクトルを示す。図13にはリン酸部のそれぞれ異なる2,2′-O-cyclocytidylic acid誘導体と220㎜以上にはUVの吸収極大をもたない6,5′-cyclo-hUとhUのCDスペクトルを示す。

〔2〕　結果と考察

図12で明らかなように，シクロ体は塩基部のちがいグリコシド結合まわりのコンホメーションのちがいにより様々なCDパターンを示す。これらについてKirkwood Coupled Oscillator Theory[22]にもとづいて$\pi\rightarrow\pi^*$遷移によるCotton効果の大きさ(旋光強度)を理論的に計算した。旋光強度(Ka)は次式で与えられる。

Calcuation of Rotational Strength

Kirkwood Coupled Oscillator Theory

$$Ra=\sum_{b\neq a}\frac{2\pi}{hc}\frac{\nu a\,\nu b\mu a^2\mu b^2}{(\nu a^2-\nu b^2)}\,GF$$

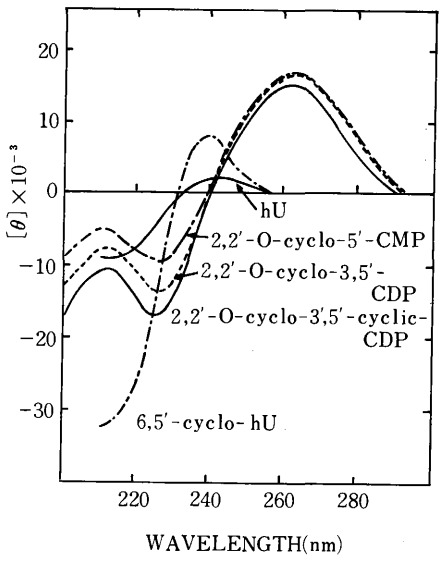
$$GF=[\vec{e}_a\cdot\vec{e}_b-3\frac{(\vec{e}_a\cdot\vec{R}_{ab})(\vec{e}_b\cdot\vec{R}_{ab})}{R_{ab}^2}]\frac{\vec{e}_a\times\vec{e}_b\cdot\vec{R}_{ab}}{R_{ab}^3}$$

μ: the magnitude of the transition moment
ν: the frequency of the transition moment
$\vec{e}$: the unit vector in the μ direction

a: chromophore (base) group
b: vicinal (sugar) group

塩基部の遷移モーメントの方向はX線解析によって明らかになった座標をもちいてπ電子近似であるPPP法[23]によってもとめた。糖部の遷移モーメントに関するパラメーターについてはEyring[24]らの使用した値，また塩基部の遷移モーメントの振動数(ν)および大きさ(μ)は実測値を用いた。図12の各種2,2′-シクロヌクレオチドのCDスペクトルには230nm以下の領域には，リン酸部や糖のコンホメーションの影響と思われるCotton効果が現われていることと，hU誘導体では$n\rightarrow\pi^*$遷移[25]によると思われるCotton効果が240nm以下に現われていることなどから260nm領域のCotton効果についてのみ$\pi\rightarrow\pi^*$遷移による旋光強度の計算を行ない，結果を表12に示す。

図13



2,2′-O-cyclo-3′,5′-CDP, 2,2′-S-cyclo-s^2Uについては旋光強度(Ra)はよく一致を示しているが，6,2′-O-cyclo-Cと2,5′-S-cyclo-s^2Uの260nm領域の大きなCotton効果には$\pi\rightarrow\pi^*$遷移以外の遷移によるCotton効果が含まれているものと思われ，符号については一致しているが旋光強度の実測値と計算値との差は大きい。

結　論

1．種々のピリミジン塩基をもつシクロヌクレオシド誘導体のX線解析を行ない，2,2′-シクロ体および6,2′-シクロ体については通常のヌクレオシドには見られないグリコシド結合まわりのねじれ角(χ_c)をとり，そのばらつきと糖のねじれ角(τ_1)の間に相関

表12　Comparison of the Calculated and Observed CD Spectra

		λmax(nm)	μ(eA)	Ra×10^{40}(cgs)
2,2′-O-cyclo-3′,5′-CDP	obs	263	0.65	14.9
	calc	273	0.30	20.6
2,2′-S-cyclo-s^2U	obs	262	0.61	9.4
	calc	273	0.34	9.1
2,2′-O-cyclo-5S(CH_3)$_2$-oxo^{6}C	obs	254	0.71	-5.5*
	calc	268	0.62	-2.1
6,2′-O-cyclo-C	obs	262	0.63	-6.9*
	calc	265	0.60	-1.2
2,5′-S-cyclo-s^2U	obs	258	0.47	-2.6*
	calc	267	0.34	-0.8

*Ra value resolved by Gaussian curves

のあることが明らかになった。糖のコンホメーションは，2′-シクロヌクレオシドの場合，(1)3つのコンホメーションに分類できること，(2)糖のパッカリングとC4′-C5′結合まわりの安定なコンホメーションとの間に相関性のあること，および(3)この相関性については分子軌道法によるエネルギー計算からも支持されることがわかった。5′-シクロヌクレオシドの場合，糖のパッカリングはO1′-exo型である。

2．種々のピリミジンミクロヌクレオシドのH′-NMRを測定し，従来ヌクレオシドの解析に使用されていた修正Karplus式がシクロ体の一部に適用できないのは，X線解析で明らかになった結合角のひずみによるものであることをカップリング定数の量子化学的計算により明らかにした。

3．種々のピリミジンシクロヌクレオシドのCDを測定し $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移による旋光強度について，X線解析の結果，判明した原子座標を用いて理論的計算を行ない2,2'-シクロ体については実測値とよい一致を示すことを明らかにした。

引用文献

1) C. Altona & M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc., **95**, 233(1973).
2) P. C. Manor, W. Saenger, D. B. Davies, K. Jankowski & A. Rabenzenko, Biochim. Biophys. Acta, **340**, 472(1974).
3) K. Tanaka, S. Fujii, T. Fujiwara & K. Tomita, Acta Cryst., **B35**, 929(1979).
4) G. T. Rogers & T. L. V. Ulbricht, Biochem. Biophys. Res. Commun., **39**, 414(1970).
5) M. Ikehara, M. Kaneko, Y. Nakahara, S. Yamada & S. Uesugi, Chem. Pharm. Bull., **19**, 1381(1971).
6) T. Ueda & S. Shibuya, Chem. Pharm. Bull., **22**, 930(1974).
7) T. Kanai, M. Ichino, A. Hoshi, F. Kanzawa & K. Kuretani, J. Med. Chem., **15**, 1218(1973).
8) T. Kanai, O. Murayama, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides, **3**, 25(1976).
9) T. Kanai, M. Ichino, A. Hoshi & K. Kuretani, Tetrahedron Lett., 1965(1971).
10) G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson, Acta Cryst., **A27**, 368(1971).
11) C. Altona & M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc., **94**, 8205(1972).
12) L. T. J. Delbaere & M. N. G. James, Acta Cryst., **B29**, 2905(1973).
13) D. Suck & W. Saenger, Acta Cryst., **B29**, 1323(1973).
14) L. T. J. Delbaere & M. N. G. James, Acta Cryst., **B30**, 1241(1974).
15) W. L. B. Hutcheon & M. N. GJames, Acta Cryst., **B33**, 2228(1977).
16) R. L. Abrahaham & K. M. McLauchlan, Mol. Phys., **5**, 513(1962).
17) C. H. Lee & R. H. Sarma, J. Amer. Chem. Soc., **98**, 3541(1976).
18) J. A. Pople, J. W. WcIver, Jr. & N. S. Ostlund, J. Chem. Phys., **49**, 2965(1968).
19) A. Jaworski. I. Ekiel & D. Shugar, J. Amer. Chem. Soc., **100**, 4357(1978).
20) D. Voet & A. Rich, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., **10**, 183(1970).
21) W. Saenger & F. Eckstein, J. Amer. Chem. Soc., **92**, 4712(1970).
22) J. G. Kirkwood, J. Chem. Phys., **5** 479(1937).
23) N. Ohbo, H. Kashiwagi, T. Kunii, T. Ohta & F. Hirota, P. P. P. DOUBLE CI, Library of Programs, Computing Center of Tokyo Univ.(1970).
24) W. H. Inskeep, D. W. Miles & H. Eyring, J. Amer. Chem. Soc., **92**, 3866(1970).
25) J. Cadet, L. S. Kan & S. Y. Wang, J. Amer. Chem. Soc., **100**, 6715(1978).

論文の審査結果の要旨

ヌクレオシドの構造化学的研究は核酸の分子構造と活性との関連性を追究する上で，もっとも基礎的かつ重要な分野を占める。山縣ゆり子君はピリミジン塩基をもち，グリコシド結合まわりのねじれ角を固定したシクロヌクレオシド誘導体７種の分子構造をＸ線構造解析法で決定するとともに，溶液中での分子構造と比較するためＮＭＲおよびＣＤによる測定ならびに分子軌道法による理論計算を行い，ＮＭＲのカップリング定数ならびに260nm附近のＣＤコットン効果についてきわめて有用な新知見を得た。これらの業績は，構造化学とくに核酸の物理化学分野に寄与するところ大で，薬学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。