



Title	S-シクロアデノシン誘導体の構造化学的研究
Author(s)	田中, かおり
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32779
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) 田中 かつり
 学位の種類 薬学博士
 学位記番号 第 5254 号
 学位授与の日付 昭和 56 年 3 月 25 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 S-シクロアデノシン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 北川 勲 教授 田村 恭光

論文内容の要旨

序 論

核酸は遺伝情報を貯え、伝達する分子であり、重要な生体分子である。また核酸の構成単位であるモノヌクレオチドおよびモノヌクレオシドについての構造化学的研究は核酸の構造に対する基礎的な研究として有用なものである。特にアデニンは ATP や cyclic AMP, 補酵素の FAD, NAD に含ま

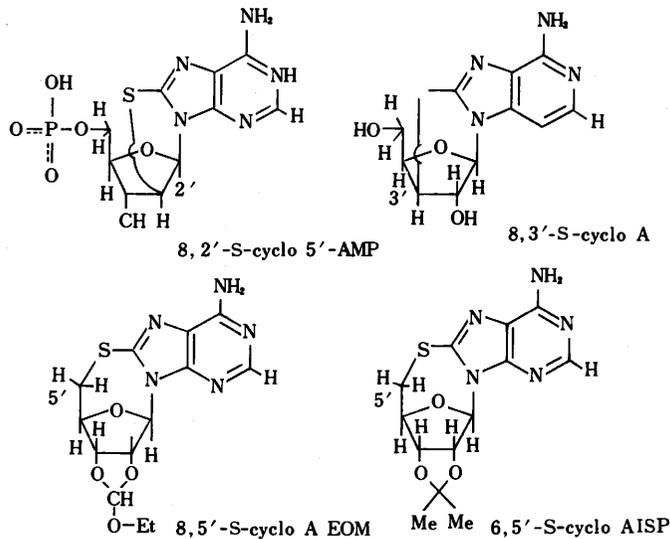


図 1

れ、生体内で重要な反応に関与している。そこで演者はアデニン塩基をもつ、ヌクレオシド、ヌクレオチドの性質を調べる目的で、アデニン塩基と糖をイオウまたは酸素原子を介して固定した、シクロヌクレオシドやシクロヌクレオチドの構造化学的研究を行った。シクロヌクレオシドやシクロヌクレオチドはグリコシド結合まわりの回転が制限されているため、結晶中と溶液中での分子構造の比較によいモデルである。また8,2'-S-cyclo 5'-AMPのdimerやoligomerはCD等より左巻きスタックをされると言われており¹⁾ 興味あるモデル化合物である。

はじめに図1に示す4つのS-シクロアデノシン誘導体のX線構造解析を行い結晶中での分子構造、分子間相互作用を明らかにした。なお各化合物の正式名称は次のとおりである。

8,2'-Anhydro-8-mercapto-9-β-D-arabinofuranosyladenine
5'-monophosphate [8,2'-S-cyclo 5'-AMP]

8,3'-Anhydro-8-mercapto-9-β-D-xylofuranosyladenine
[8,3'-S-cyclo A]

8,5'-Anhydro-8-mercapto-9-(2',3'-O-ethoxymethylidene-β-D-ribofuranosyl)adenine
[8,5'-S-cyclo A EOM]

8,5'-Anhydro-8-mercapto-9-(2',3'-O-isopropylidene-β-D-ribofuranosyl)adenine
[8,5'-S-cyclo A ISP]

次に溶液中での構造を研究するためにプロトン及び¹³C NMRの測定を行い、結晶構造と溶液中での構造の比較を行った。NMRの測定に用いた試料は、8,2'-S-cyclo A, 8,2'-O-cyclo A, 8,3'-S-cyclo A, 8,5'-S-cyclo A, 8,2'-S-cyclo 5'-AMPの5つのS-およびO-シフロアデノシン誘導体である。

本 論

表1 Crystal data

	8,2'-S-cyclo 5'-AMP	8,3'-S-cyclo A	8,5'-S-cyclo A EOM	8,5'-S-cyclo A ISP
Formula	C ₁₀ H ₁₂ N ₅ O ₆ PS·3H ₂ O	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₃ S·H ₂ O	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₄ S	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₃ S·0.43H ₂ O
Molecular Weight	415.32	299.31	337.36	329.11
Crystal System	Tetragonal	Orthorhombic	Orthorhombic	Hexagonal
Space group	P4 ₁ 2 ₁ 2	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P6 ₃
a(Å)	9.782(1)	6.846(4)	8.577(2)	20.555(1)
b(Å)	9.782(1)	25.804(4)	20.714(6)	20.555(1)
c(Å)	34.387(5)	6.830(4)	8.467(1)	6.498(2)
V(Å ³)	3290.7	1206.5	1504.1	2377.6
Z	8	4	4	6
Dm(Mgm ⁻³)	1.672(5)	1.640(2)	1.485(3)	1.376(1)
Dx(Mcm ⁻³)	1.677	1.647	1.491	1.379

(1) X線結晶構造解析

表1に4つの化合物の結晶学的データを示す。強度データは理学電機製全自動四軸型回折計により、8,2'-S-cyclo 5'-AMPは $M\alpha$ - $K\alpha$ 線を用い、他の3つの化合物は Cu - $K\alpha$ 線を用いて測定した。構造決定は8,5'-S-cyclo A EOMは直接法で他の3つは重原子法で行った。最終の信頼度因子R値は、8,2'-S-cyclo 5'-AMPが5.0%、8,3'-S-cyclo Aが5.9%、8,5'-S-cyclo A EOMが5.1%、8,5'-S-cyclo A ISPが11.6%であった。8,5'-S-cyclo A ISPのみ精度が悪いが分子構造については8,5'-S-cyclo A EOMとよく似ていたので8,5'-S-cyclo A EOMで代表させ、8,5'-S-cyclo A ISPについては結合距離、結合角には触れないでパッキングについてのみ述べる。

糖の2', 3', 5'位がそれぞれS原子を介して塩基のC(8)と共有結合しているために、新たにできたS-シクロ環は8,2'-S-cyclo 5'-AMPは5員環、8,3'-S-cyclo Aは6員環、8,5'-S-cyclo A EOMは8員環である。このcyclo化による影響は結合角に現われている。cyclo化に関与している結合角をまとめて表2に示した。この7つの結合角について、8,2'-S-cyclo 5'-AMP→8,3'-S-cyclo A→8,5'-S-cyclo A EOMの順に変化が見られる。

表2 Comparison of bond angles(°)

	8,2'-S-cyclo- 5'-AMP	8,3'-S- cyclo A	8,5'-S-cyclo- A EOM	5'-AMP*)
1 C(8)-S-C(x)	91.3	99.8	102.5	
2 S-C(8)-N(9)	113.8	121.1	123.9	
3 C(8)-N(9)-C(1')	119.2	127.2	124.4	124.2
4 N(9)-C(1')-C(2')	105.2	106.7	113.5	113.0
5 N(7)-C(8)-S	131.1	124.5	122.8	
6 N(7)-C(8)-N(9)	115.1	114.3	113.2	111.8
7 C(4)-N(9)-C(1')	134.1	127.4	124.4	124.2

*) Neidle, Kuhlbrant & Achari (1976)

図2に示すようにS-シクロ環の4つの1~4の結合角はS-シクロ環が、5,6,8員環と大きくなるにつれて、順に大きくなっており、逆にS-シクロ環の外側の結合角5~7は順に小さくなっている。その変化は小さいが塩基の結合角N(7)-C(8)-N(9)にまで、cyclizationの影響が出ているのは興味深い。また、5'-AMP²⁾の結合角と比較すると、8,5'-S-cyclo A EOMが5'-AMPに一番近い値になっておりcyclizationによるひずみは8,2'-S-cyclo 5'-AMPが一番大きく、次いで8,3'-S-cyclo A、一番小さいのが8,5'-S-cyclo A EOMである。

(2) NMR

Comparison of bond angles in S-cycloadenosine derivatives

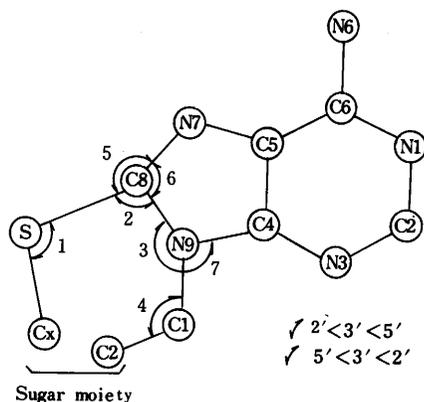


図2

装置はJEOL-FX-100およびBrucker WH-400を用い、スペクトルの帰属はデカップリングによって決定した。ヌクレオシドについては12mM重水中で測定し、6スピン系のシュミレーションのち最小二乗法によりCoupling constant, chemical shiftを決めた。たとえば8,5'-S-cyclo Aの場合を示すと、図3の上は100MHz、下が400MHzのプロトンNMRのスペクトルである。

100MHzではH2', H4'が重なって正確なスピン解析ができないのに対し、400MHzではH2', H4'が分れているのでケミカルシフトを完全に決めることができた。H5', H5''のスペクトルパターン

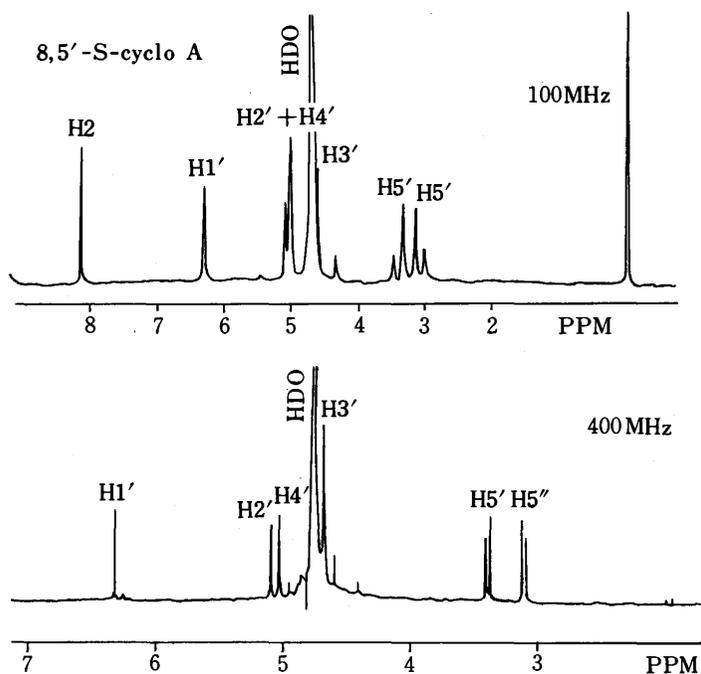


図 3

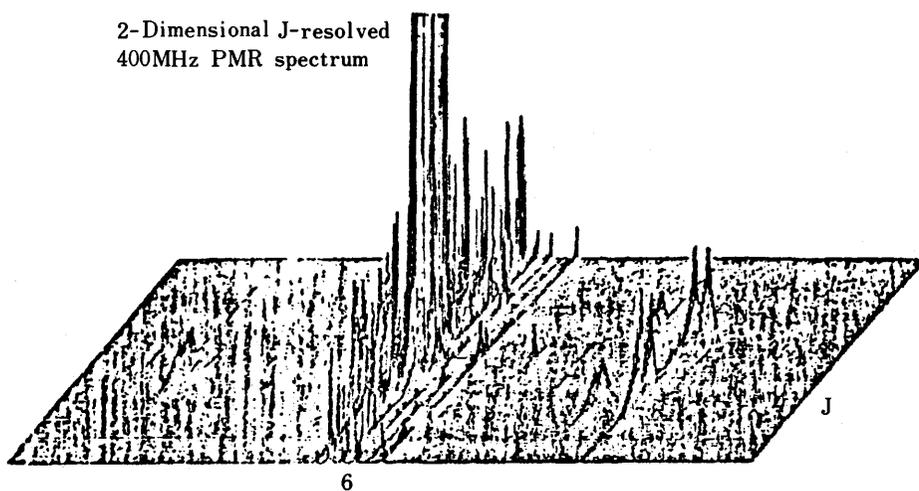


図 4

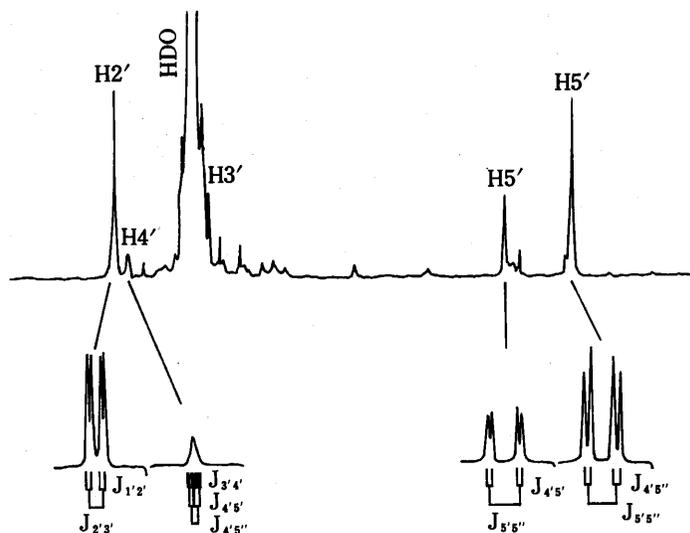


図 5

は100MHzではABX typeのA B部分になっているのに対し、400MHzではAX(X') typeに近くなっている。図4は同じsampleの400MHz 2次元のスペクトルである。この2次元のスペクトルの場合は一つの軸がchemical shiftに対応し、もう一軸がcoupling constantに対応する。したがってchemical shiftに近いものでもスピン解析をしないで正確にcoupling constantを決めることができる。図5の上はchemical shiftに対して投影したスペクトルで、それぞれのchemical shiftの位置が決められる。下のスペクトルは上のスペクトルのピーク部分をJに対して投影したスペクトルでcoupling constantが簡単にかつ正確に決められることがわかる。

^{13}C -NMRの測定は、0.3MDMSO中で35℃で行い、 T_1 の測定は $180^\circ - \tau - 90^\circ$ pulse sequenceを用いて行った。ヌクレオチドの濃度変化の測定は D_2O 中15℃ pH 7.0で行った。

(3) 分子構造

S-シクロアデノシンの分子構造特に糖のコンホーメーションについて結晶構造と溶液中の構造を対応させながら示す。

a) 8,2'-S-シクロアデノシン誘導体

図6はX線結晶解析より得られた分子構造である。表4はプロトンNMRより得られた糖のプロトン-プロトンcoupling constantおよび結晶構造の対応するtorsion angleである。Altona³⁾らのmodified Karplus式を用いて ϕ_{obs} よりJcalを計算してみると、実測値Jobsと明らかに対応していない。これより結晶中での構造がそのまま溶液中で存在していると考えられない。そこで今までにX線結晶構造解析された2'シクロヌクレオシドのH-Hのtor-

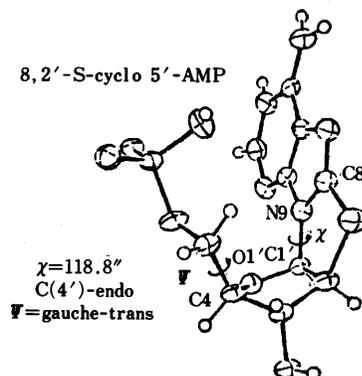


図 6

表3

	1'2'	2'3'	3'4'
8,2'-S-cyclo A			
J _{obs} (Hz)	6.80	2.44	3.30
J _{cal} (Hz)	9.3	0.9	0.0
φ _{obs} (°)	1	104	91
8,2'-O-cyclo A			
J _{obs} (Hz)	5.50	1.22	2.56
J _{cal} (Hz)	8.9	0.5	0.2
φ _{obs} (°)	11	100	97
J_{cal}(Hz)			
C(4')-endo	9.2	0.2	0.0
C(4')-exo	9.1	4.9	8.9

$$J_{HH} = 10.5 \cos^2 \phi - 1.2 \cos \phi \quad (\text{Altona \& Sundaralingam 1973})$$

表4

TORSION ANGLES(°) INVOLVING HYDROGEN ATOMS					
COMPOUND	1'2'	2'3'	3'4'	REF.	
8,2'-S-CYCLO 5'-AMP	2	92	84	THIS WORK	
2,2'-O-CYCLO 5-S(CH ₃) ₂ 6-oxo C	7	111	103	TOMITA 1979	
2,2'-O-CYCLO 5-C1 6-oxo C	4	100	100	TOMITA 1979	
2,2'-O-CYCLO U (I)	7	93	88	SAENGER 1973	
(II)	15	81	81		
2,2'-O-CYCLO 4-PYRIDONE (I)	7	95	90	JAMES 1977	
(II)	9	129	146°		
6,2'-O-CYCLO C	8	129	154°	TOMITA 1976	
C(4')-ENDO	7	95	91		
C(4')-EXO	9	129	150°		

sion angle を表4⁴⁾⁻⁷⁾に示す。この表より、上の6つがC(4')-endoコンホーメーション、下の2つがC(4')-exoコンホーメーションであることがわかる。下にそれぞれの平均値を示している。cyclizationをしていない通常のヌクレオシドの結晶構造では、C(2')-endoとC(3')-endoコンホーメーションが多いので、溶液中ではC(2')-endoとC(3')-endoの平衡状態と考えられているが、2'-シクロヌクレオシドの場合はC(4')-endoとC(4')-exoの平衡を考えるのが妥当であると思われる。そこで表4中のC(4')-endo、C(4')-exoの平均の角度を用いて、それぞれのコンホーメーションについて coupling constant の予想値を求め表3に示す。H1'-H2'についてはC(4')-endo、C(4')-exo共9Hzの予想値であるが、実測値は8,2'-S-cyclo 5'-AMP、8,2'-O-cyclo A共かなり小さい値になっている。図7は8,2'-S-cyclo 5'-AMP、8,2'-O-cyclo A⁸⁾、Ara A⁹⁾のcyclo化に関与した結合距離、結合角である。H1'-H2'の予想値と実測値が対応しないのはcyclo化によってC(1')、C(2')まわりがはずんだためと考えられる。Coupling constantの計算に用いたAltonaらの式は通常のヌク

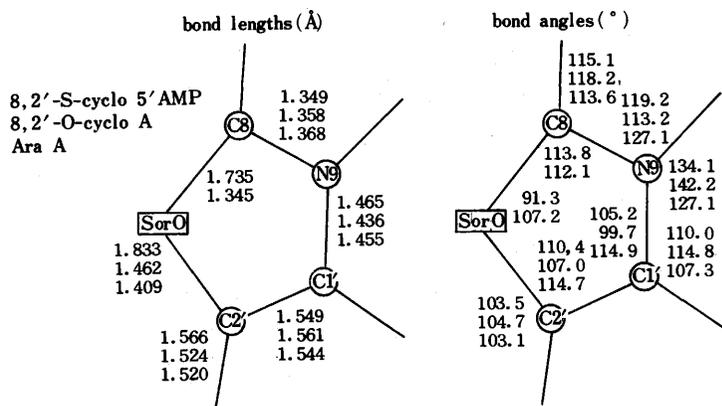


図7

レオシドに対して予想したものであるから、このようにひずんだH1'-H2'については適用できない。

表5は¹³C-NMRによるC-H coupling constantを示している。C3', C4', C5'についてはcyclo化による影響が現われていないがC1', C2'についてはAdenosine, 8,2'-S-cyclo A, 8,2'-O-cyclo Aの順にcoupling constantの値は大きくなっており、これは結合角のひずみとよく対応している。そこでcyclo化によるひずみの最も少ない表3中のJ_{H3H4'}の値を用いて、計算値より、C(4')-endoとC(4')-exoのpopulationを計算すると、8,2'-S-cyclo AはC(4')-endo 60%, C(4')-exo 40%になり、8,2'-O-cyclo AはC(4')-endo 70%, C(4')-exo が30%になる。

表5

C-H one bond coupling constant (Hz)

	Adenosine	8,2'-S-cyclo A	8,2'-O-cyclo A
1'	164.2	178.2	185.5
2'	147.7	155.0	169.0
3'	150.8	151.4	150.7
4'	148.9	150.2	147.1
5'	141.0	140.4	139.8

b) 8,3'-S-シクロアデノシン

図8にX線結晶構造解析より得られた分子構造を示す。表6はプロトンNMRより得られたcoupling constantとその値から予想されるH-Hのtorsion angle,およびX線解析より得られた角度である。φ_{cal}とφ_{obs}の差は15°以内に入っておりよく対応しており、結晶中の糖のコンホメーションは水溶液中でも優位であると考えられる。

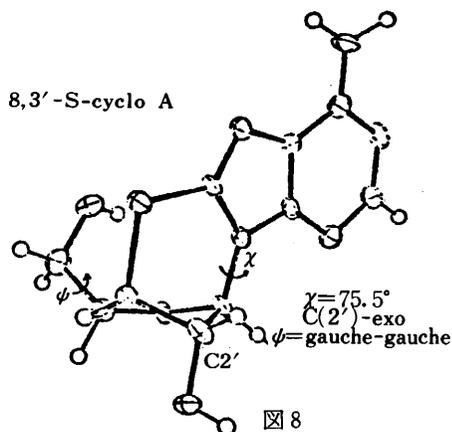


図8

c) 8,5'-シクロアデノシン誘導体

図9にX線結晶構造解析より得られた分子構造を示す。5'-シクロアデノシンの場合は構造解析したのはC2', C3'にdioxolane環をもったものでNMRの測定に用いた試料はdioxolane環のないものなのでそのまま比較できない。表7は8,5'-S-cyclo Aのプロトン-プロトンcoupling constant (Jobs), それから予想される角度

表6

8,3'-S-cyclo A

	Jobs(Hz)	φ _{cal} (°)	φ _{obs} (°)
1'2'	0.0	90	77
2'3'	0.0	90	85
3'4'	4.25	46	37

(ϕ_{cal}), および8,5'-S-cyclo A EOM の結晶構造より得られた角度 (ϕ_{obs})を示す。分子モデルを用いてX線解析より得られた8,5'-S-cyclo A EOMの構造のC(2')-C(3')まわりを回転させることによって ϕ_{cal} に対応するC(2')-exoのモデルを作ることができた。したがって、溶液中では、C(2')-exo コンホーメーションをとるものと予想される。

d) 分子構造のまとめ

糖のコンホーメーションについては3'-シクロアデノシンおよび5'-シクロアデノシンは溶液中で一種類であるとして矛盾がないが、2'-シクロアデノシンの場合はC(4')-endoとC(4')-exoの平衡があると考えられる。

次に通常のプリンヌクレオシドと対応させるとグリコシド結合まわりの回転角 χ は8,2'-S-cyclo 5'-AMPは通常の high anti 領域, 8,3'-S-cyclo Aおよび8,5'-S-cyclo A EOMは anti 領域にある。糖のコンホーメーションを表わす pseudorotation¹⁰⁾ Pは通常のプリンヌクレオシドはC(2')-endo およびC(3')-endo領域にあるが、S-シクロアデノシンの場合は cyclo 化のためにそれぞれユニークな糖のコンホーメーションをしている。 χ の分布を図10¹¹⁾にPの分布を図11に示している。

(4) 分子運動

表8は Adenosineと8,2'-S-cyclo AのNT₁

表8

	NT ₁ (msec)	
	8,2'-S-cyclo A	Adenosine
C(2)	324	320
C(8)	—	271
C(1')	400	317
C(2')	407	355
C(3')	408	352
C(4')	393	333
C(5')	632	376

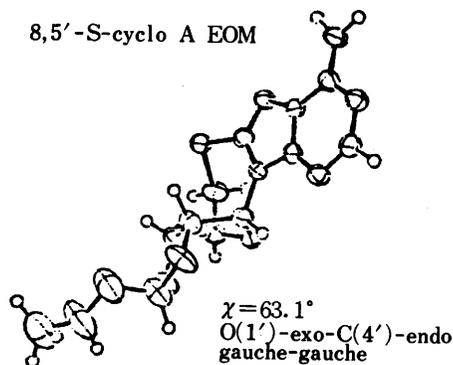


図9

表7

	8,5'-S-cyclo A		8,5'-S-cyclo A EOM
	Jobs(Hz)	$\phi_{cal} (^\circ)$	$\phi_{obs} (^\circ)$
1'2'	1.47	109	133
2'3'	6.35	33	8
3'4'	0.0	90	87

χ values for β -purine nucleoside derivatives

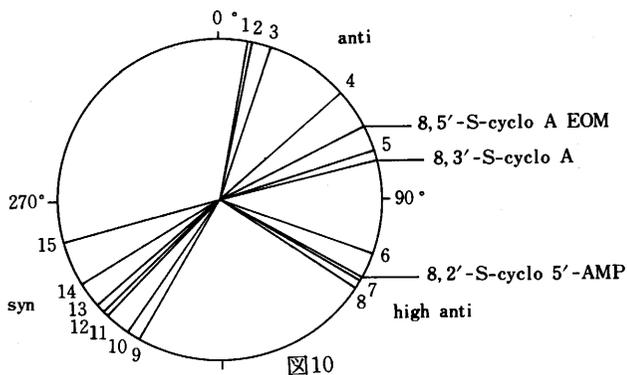


図10

P value for β -purine nucleoside derivatives

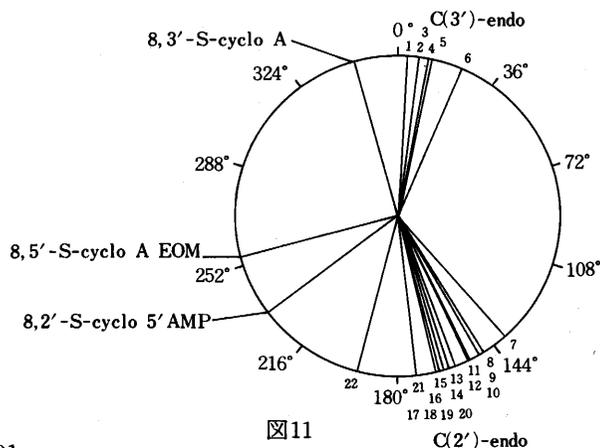


図11

(N :結合しているプロトンの数, T_1 :スピン-格子緩和時間)の値である。この結果をみると全体としてAdenosineより8,2'-S-cyclo Aの方が NT_1 が長くなっており,8,2'-S-cyclo Aはcyclo化により分子全体がrigidになり,回転のまさつが小さくなって動きやすくなったと考えられる。またAdenosineは分子中どの原子でも同程度の値であるのに,8,2'-S-cyclo AはC(5')のみ NT_1 が大きくなっている。これから考えられることは,Adenosineは分子全体として等方的回転をしているのに対し,8,2'-S-cyclo Aでは,S-シクロ環形成のために3つの環が平面をなし分子全体として,Adenosineに比べてrigidな円筒体になり,回転の異方性が生じたためだ円筒体の長軸と直角方向に突き出ているC(5')が最も長軸に対して回転運動しやすくなったこと,C(4')-C(5')まわりの局所的な回転がおこりやすくなったための2つの理由が考えられる。

(5) 分子間相互作用

塩基間相互作用には塩基水素結合対とスタッキング相互作用の2つが考えられる。S-シクロアデノシン誘導体の結晶構造では8,5'-S-cyclo A EOMに塩基対がみられ他の3つの結晶構造には大きな重なりスタッキングが見られた。

a) 塩基対

アデニン-アデニン塩基対には図12に示すような3つのタイプがある。(B)はN1のみ水素結合に関与しており(C)は,N7のみ水素結合に関与しているが,(A)はN1とN7が両方とも水素結合に使われている。今回の8,5'-S-cyclo A EPMの場合は(A)のタイプである図13に示すように2回らせん軸で関係づけられるアデニン分子間で塩基対を形成しているので,分子は2回らせん軸(2_1)方向につながった構造になっている。このようなタイプの塩基対は表9¹²⁾⁻¹⁶⁾に示すように多く見出され,中

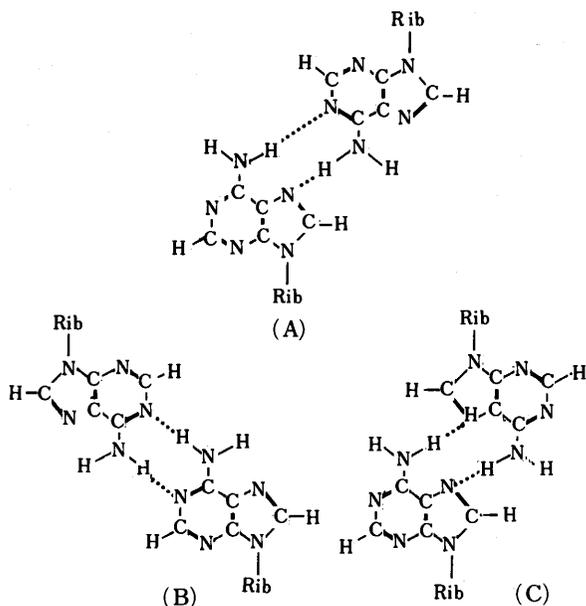


図12

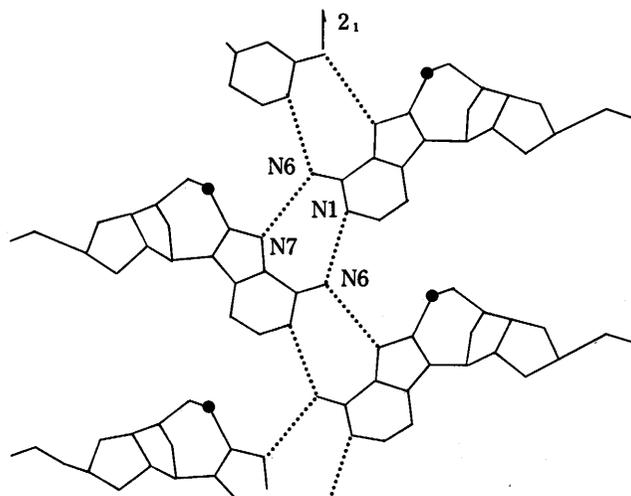


図13

表 9

Comparison of the Hydrogen-bond lengths(Å)
in adenine self base pairs

	N6-N1	N6-N7	Ref.
8,5'-S-cyclo A EOM	3.047	3.090	this work
Deoxyadenosine	2.877	3.033	Watson 1964
9-methyladenine	2.96	3.06	Stewart 1963
9-ethyladenine	2.99	3.01	Kaneda 1976
2'-O-methyladenosine a	2.95	2.99	Prusiner 1976
b	3.00	3.00	
8,2'-O-cyclo A	3.050	3.034	Neidle 1976
Adenosine ISP a	2.864	3.097	Sprang 1978
b	2.890	3.046	
mean	2.96(6)	3.03(3)	

性アデニン環をもつ化合物の一般的なタイプであると考えられる。NMRによる溶液中での研究でもN1とN7が同程度関与しているという報告¹⁷⁾もあり、結晶構造とよく対応している。

b) スタッキング

今回解析した4つのS-シクロアデノシン誘導体のうち、8,5'-S-cyclo A EOMを除く3つの化合物で大きな重なり分子間スタッキングが見られたことは非常に興味深い。スタッキングは図14に示すように塩基の方向が同じか逆かによって cis, trans スタックに分けられるし、塩基面の表裏によって face to face, back to back, face to back に分けられる。S-シクロアデノシン誘導体のスタッキングの様子を図15に示す。8,2'-S-cyclo A-(3',5')-8,2'-S-cyclo A¹⁸⁾にも、大きな重なり分子間スタッキングが見られたのでそれも合わせて示している。図15の左の2つは共にりん酸があり

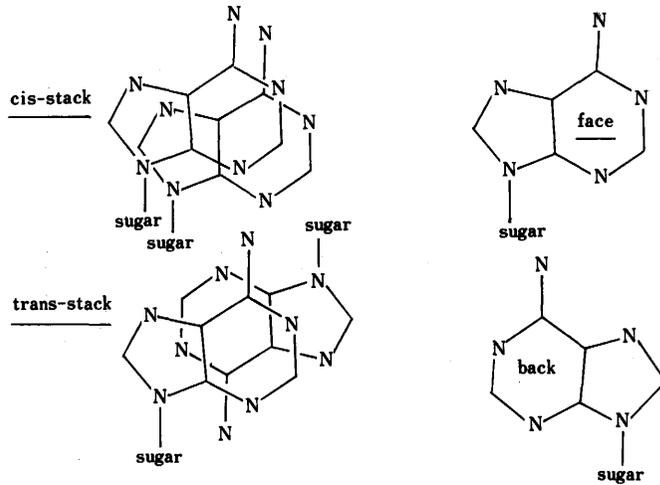


図14

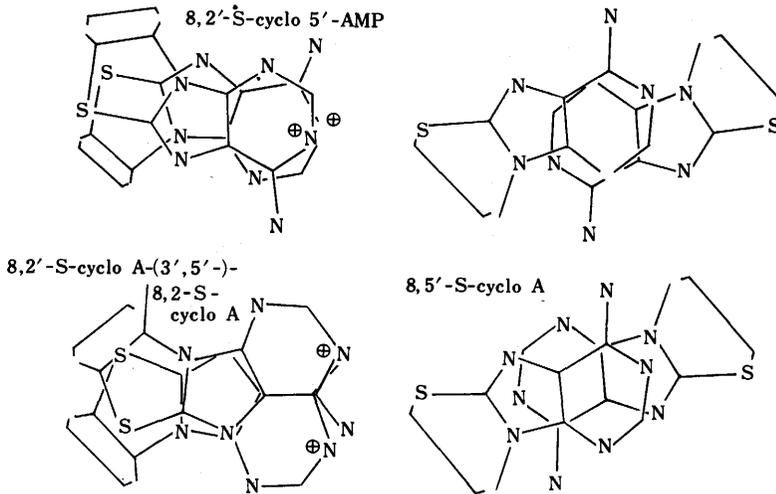


図15

N 1がプロトネーションしておりスタッキングの様式は cis stackであり, face to faceである。一方右の2つは trans スタックで face to back である。これらはN 1がプロトネーションしていない。いずれも, 大きな重なりのあるスタッキングをしているがN 1のプロトネーションの有無によって, スタッキングの様式が変わることは興味深い。また通常のアデノシンではアデニンの一部だけがスタックしていることにより, S-シクロアデノシン誘導体では3つの環からなる平面のもつ固有の性質として, 大きな重なりのあるスタッキングが起りやすくなったと考えられる。

溶液中でのスタッキングを調べるために重水中プロトンNMRの濃度変化の測定を行った。図16はアデノシン, 8,2'-S-cyclo Aおよび8,5'-S-cyclo Aの30℃における chemical shift の濃度依存性を示している。ヌクレオシドの場合は溶解度が低いので12mMまでしか測定していないがS-シクロアデノシンの場合は非常にわずかではあるが(約4 Hz)濃度依存性を示し, アデニンと比べて強

いスタッキング相互作用をもつことを示している。図17は5'-AMPと8,2'-S-cyclo 5'-AMPのchemical shiftの濃度依存性を示している。この濃度変化を定量的に取扱ってみた。スタッキング相互作用によるcomplexは一般にn-merまで存在すると考えられるが、今回はcomplex体としてdimerのみを考慮した。



会合定数K, 観測chemical shift(δ_{obs})と各化学種の濃度(C^0 :全濃度; C_A :monomer濃度, C_{A_2} :dimer濃度)間には次の関係がある。

$$K = \frac{C_{A_2}}{C_A^2}, \quad \delta_{obs} = \delta_{monomer} \frac{C_A}{C^0} + \delta_{dimer} \frac{C_{A_2}}{C^0}$$

C^0 に対する δ_{obs} のdataを用いて他のパラメータK, $\delta_{monomer}$, δ_{dimer} をcurve fitting法により決定した。得られた結果を表10に示している。

表10

	8,2'-S-cyclo 5'-AMP	5'-AMP
Binding constant(M^{-1})	5.8(2)	3.0(2)
Limiting shift(ppm)		
H-2	0.345(3)	0.699(15)
H-8		0.300(9)
H-1'	0.317(3)	0.244(8)

5'-AMPに比べてS-cyclo 5'-AMPの方が大きな会合定数をもつことがわかる。また5'-AMPと8,2'-S-cyclo 5'-AMPでは明らかに各ピークのlimiting shift ($\delta_{dimer} - \delta_{monomer}$)の大きさに差があり、S-cyclo体になることにより、purine環のring currentが通常のアデニンと異なることを考慮しても、そのスタックした

complexの間に相違があると予想できる。8,2'-cyclo 5'-AMPのlimiting shiftからH-2, H-1'共同のようにringに近づいていると予想され5'-AMP⁹⁾で考えられたアデニン環のpyrimidine環が重なってimidazole環がはなれているスタックの様子とは異なる様式のスタックをしていると考えられる。

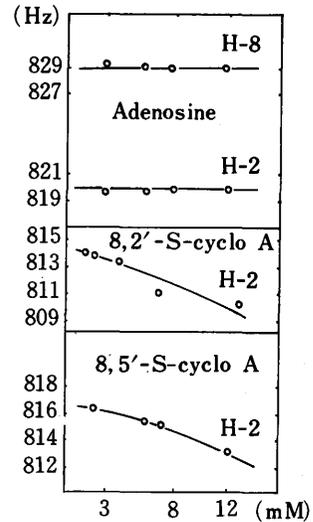


図16

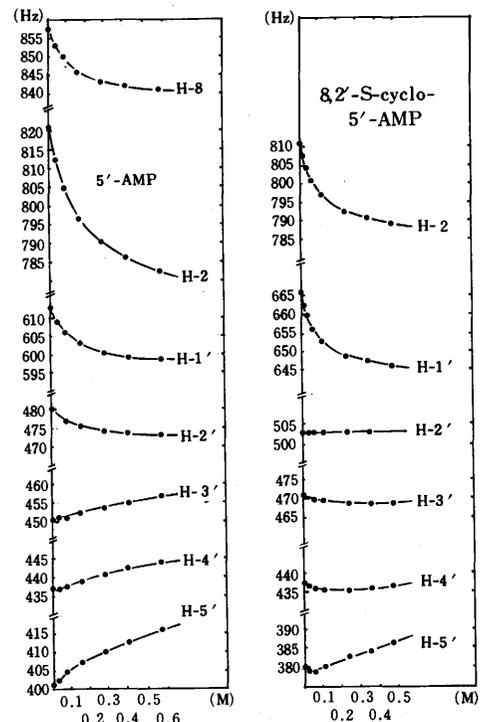


図17

結 論

- 1) 4つのS-シクロアデノシン誘導体のX線結晶構造解析を行い、シクロ化による結合角のひずみ、および結晶中での分子構造、分子間相互作用を明らかにした。
- 2) S-シクロアデノシンの分子構造の特徴としてグリコシド結合まわりのねじれ角(χ)に関しては通常のヌクレオシドの領域にあるが、糖のコンホーメーションはcyclo体独得なものであることを明らかにした。
- 3) 4つのSおよびOシクロアデノシンの重水中でのプロトンNMRの測定を行い coupling constant を求めそれから予想される分子構造と結晶構造との対応を検討し、8,2'-シクロアデノシンの溶液中でのコンホーメーションはC(4')-endo とC(4')-exoの2つが考えられることを明らかにした。また、8,3'-S-cyclo Aおよび8,5'-S-cyclo Aでは溶液中で1つの安定構造が存在すると考えて矛盾のないことがわかった。
- 4) 8,2'-cyclo Aの ^{13}C -NMRの T_1 の値から溶液中における分子運動について Adenosine のそれと比較検討を行ない、新しい知見を得た。
- 5) 重水中での8,2'-S-cyclo 5'-AMPのプロトンNMRの測定より、スタッキング相互作用が5'-AMPに比べて強いことおよびスタッキングした構造が5'-AMPと異なることを明らかにした。

Reference

- 1) M. Ikehara, S. Uesugi and J. Yano, Nature [New Biology] **240**, 16 (1972).
- 2) S. Neidle, W. Kühlbrandt and A. Achari, Acta Cryst., **B32**, 1850 (1976).
- 3) C. Altona and Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc., **95**, 2333 (1973).
- 4) Y. Yamagata, M. Koshibe, R. Tokuoka, S. Fujii, T. Fujiwara, T. Kanai and K. Tomita, Acta Cryst., **B35**, 382 (1979).
- 5) D. Suck and W. Saenger, Acta Cryst., **B29**, 1323 (1973).
- 6) W. L. B. Hutcheon and M. N. G. James, Acta Cryst., **B33**, 2228 (1977).
- 7) Y. Yamagata, S. Fujii, T. Kanai, K. Ogawa and K. Tomita, Acta Cryst., **B35**, 378 (1979).
- 8) S. Neidle, G. L. Taylor, and P. C. Cowing, Acta Cryst., **B35**, 708 (1979).
- 9) G. Bunick and D. Voet, Acta Cryst., **B30**, 1651 (1974).
- 10) C. Altona and M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc., **94**, 8205 (1972).
- 11) M. Sundaralingam, in "Conformation of Biological Molecules and Polymers", (ed. E. D. Bergmann and B. Pullman), The Israel Academy of Sciences and Humanities (1973) p. 417.
- 12) D. G. Watson, D. J. Sutor and P. Tollin, Acta Cryst., **19**, 111 (1965).
- 13) R. F. Stewart and L. H. Jensen, J. Chem. Phys. **40**, 2071 (1964).
- 14) T. Kaneda and J. Tanaka, Bull. Chem. Soc. Jpn., **49**, 1799 (1976).
- 15) P. Prusiner and M. Sundaralingam, Acta Cryst., **B32**, 161 (1976).
- 16) S. Sprang, D. C. Roher and M. Sundaralingam, Acta Cryst., **B34**, 2803 (1978).
- 17) H. Iwahashi, Doctor Thesis, University of Osaka (1980).

18) K. Tomita, private communication.

19) F. E. Evans and R. H. Sarma, *Bjopolymers* **13**, 2117 (1974).

論文の審査結果の要旨

塩基部分としてアデニン環をもち、そのアデニン塩基部と糖部とをイオウ原子を介して固定した数種の S-シクロアデノシン誘導体について、田中かおり君は X線結晶構造解析法、 $^1\text{H-NMR}$ 法および $^{13}\text{C-NMR}$ 法を用いて研究し、固体状態と溶液状態での分子構造ならびに分子間特異相互作用についての詳細な比較検討から多くの新しい知見を得た。

これらの業績は、構造化学の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。