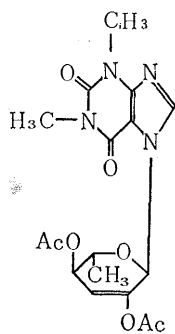


氏名	矢島俊典 やしま としのり
学位の種類	農学博士
学位記番号	農博第112号
学位授与の日付	昭和45年9月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	農学研究科農芸化学専攻
学位論文題目	<b>STUDIES ON THE SYNTHESIS OF UNSATURATED NUCLEOSIDE ANALOGS</b> (不飽和ヌクレオシド類縁物質の合成に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 小野寺幸之進 教授 中島 稔 教授 緒方浩一

## 論文内容の要旨

本論文は不飽和ヌクレオシドの新しい合成法を開発し、それを用いて関連化合物を合成するとともに、ヌクレオシド分子の糖部分に不飽和結合が生成する機構を論考した結果をまとめたものである。

1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-L-ラムノピラノース (1 モル) とテオフィリン (1 モル) とを 140~150° で融解し、微量の P-トルエンスルホン酸を加えて減圧下に 30 分間反応させる。これをエタノールに溶解し再結すると m. p. 192~193° の結晶が得られた (収量 25%)。この化合物は UV, IR, ORD, NMR などによる測定および元素分析の結果から、7-(2, 4-ジ-O-アセチル-3, 6-ジデオキシ- $\alpha$ -L-エリトロヘキソ-2-エノピラノシル) テオフィリン (I) であることを明らかにした。



(I)

さらに 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-L-ラムノピラノースとテオフィリンとを N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、五酸化リンを加えて 60~70° で 141 時間反応させた後、クロロホルム-水混合液によって抽出し、エタノールから再結すると m. p. 192~193° の結晶が得られた (収量 5%)。上記と同様の測定と分析ならびに混融試験の結果、I と同一物質であることが確認された。

このような不飽和ヌクレオシドの生成機構、およびこの反応が他の糖と塩基との場合にも起こるかどうかを見るため以下の実験を行なった。

まず、L-フコースとテオフィリンとの融解反応では不飽和ヌクレオシドの生成は起こらなかった。すなわち 6-デオキシ基は不飽和結合生成の要因ではないといえる。つぎに別法によって合成した 7-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- $\alpha$ -L-ラムノピラノシル) テオフィリンを P-トルエンスルホン酸の存在下に、同じ条件で処理したが、糖部分の不飽和化は認められなかった。このことは不飽和結合がヌクレオシドが合成される以前につくられることを示している。

さらに 1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-L-ラムノースを 120~130° で融解し、P-トルエンスルホン酸を加えて減圧下に 15 分間 130~140° で反応させた。反応生成物をカラムクロマトグラフィーにかけて分画し、シロップが得られた。NMR, UV, IR などによる測定の結果、生成物は 2, 4-O-アセチル-3, 6-ジデオキシ-L-エリトロヘクス-2-エノピラノース (II) と 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-2-ヒドロキシ-L-ラムナル (III) であると同定できた。このことは P-トルエンスルホン酸によって脱アシル化とともに二重結合が生成し、ついでテオフィリンとの縮合が起こることを立証するものである。なお別の実験によって不飽和ヌクレオシド生成経路の中間体として III が生成することを証明した。

この不飽和ヌクレオシドの関連化合物として 7-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル-3-デオキシ- $\alpha$ -D-エリトロヘクス-2-エノピラノシル) テオフィリン, 7-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル-3-デオキシ- $\alpha$ -D-トレオヘクス-2-エノピラノシル) テオフィリン, 7-(4, 6-ジ-O-アセチル-2, 3-ジデオキシ- $\beta$ -D-トレオヘクス-2-エノピラノシル) テオフィリン, 7-(4-O-アセチル-2, 3, 6-トリデオキシ- $\beta$ -L-テリトロヘクス-2-エノピラノシル) テオフィリン, 7-(2, 4-ジ-O-アセチル-3-デオキシ- $\beta$ -D-グリセローペント-2-エノピラノシル) テオフィリンなどを合成し、またこれら不飽和ヌクレオシドの糖部分の立体配座を明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

ヌクレオシド型抗生物質のなかにはブラストサイジン S やアングストマイシン A のように糖部分に不飽和結合をもつものがあるが、このような不飽和ヌクレオシドは、その反応性、立体配座、生理作用、合成機構などの観点から興味ある物質群である。この型のヌクレオシドは、飽和型ヌクレオシド合成の中間体として単離されているが、合成化学的には研究が少なかった。

著者は L-ラムノース (アセート) とテオフィリンとを P-トルエンスルホン酸の存在において融解縮合させると、不飽和ヌクレオシドが合成されるという新方法を開発した。また N, N-ジメチルホルムアミドを溶媒とし、五酸化リンを脱水剤として用いて不飽和ヌクレオシドを合成する方法も開発した。

さらに、不飽和ヌクレオシドの生成機構を追求して、糖部分にまず不飽和結合が生成し、ついでヌクレオシド結合がつくられることを明らかにするとともに、その理論的考察をしている。

この不飽和ヌクレオシドの関連化合物としてグリカルを出発物質として数種類の新しい不飽和ヌクレオシドを合成し、それらの糖部分の立体配座を明らかにした。

このように本研究は合成化学的にも生化学上でも重要な不飽和ヌクレオシドの合成法を開発するとともに、この物質群の化学に新しい知見を加えたもので、この分野の進展に寄与するところが大きい。よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。