

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 福 味 廣 員<br>ふく み ひろ かず   |
| 学位の種類   | 農 学 博 士   |
| 学位記番号   | 農 博 第 4 8 号   |
| 学位授与の日付 | 昭 和 39 年 6 月 23 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 STEREOSPECIFICITY IN THE<br/>SYNTHESIS OF NUCLOSIDES BY FUSION PROCEDURE</b><br>(融解法によるヌクレオシド合成における立体特異性に関する研究) |
| 論文調査委員  | (主 査)<br>教 授 小 野 寺 幸 之 進 教 授 緒 方 浩 一 教 授 中 島 稔  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

本研究はヌクレオシド合成の新しい糖出発物質および触媒の開発とともに  $C_{1,2}$  *cis* 型ヌクレオシドの合成をめざして、その合成反応条件を検討し、ヌクレオシド合成における立体特異性を追求したものである。

新しい糖出発物質として1-トリクロルアセチル糖を用いるプリンヌクレオシドの合成を検討した。1-トリクロルアセチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (I), 1-トリクロルアセチル-2, 3, 4-トリ-O-アセチル- $\alpha$ -D-キシロピラノース (II) および 1-トリクロルアセチル-2, 3, 4-トリ-O-アセチル- $\alpha$ -D-リボピラノース (III) と、プリン塩基としてテオフィリン (IV), 2, 6, 8-トリクロルプリン (V) および 6-ベンツアミドプリン (VI) を用い、触媒として塩化亜鉛 (A) およびパラトルエンスルホン酸 (B) の存在において融解法によって反応させたところ、(I) と (IV) との縮合によって (A): 89.5% (収量, 以下同じ), (B): 55.0%, (I) と (V) との縮合によって (A): 39.0%, (B): 30.0%, (I) と (VI) との縮合によって (A): 35.0%, (B): 27.8% ( $\alpha$ ,  $\beta$ -anomers の混合体), (II) と (IV) との縮合によって (A): 86.5%, (B): 55.0%, および (III) と (IV) との縮合によって (A): 78.5%, (B): 60.5%の収量でそれぞれプリンヌクレオシドがえられた。

従来、1-アセチル糖はピリミジンヌクレオシドの合成には使用できなかった。しかし 1-トリクロルアセチル糖を用いることによって、2, 4-ジメトオキシピリミジンと (I) との反応によって 15.3%の収量で、また (II) との反応で 12.0%の収量で、さらに 4-エトキシ-2 (1H)-ピリミジンと (III) との反応を (B) の存在下で行なって 12.3%の収量で、それぞれピリミジンヌクレオシドをえた。こうしてヌクレオシドの新合成法が確立された。

つぎにヌクレオシド合成における立体特異性をしらべるため、新しい触媒としてポリリン酸 (C) およびポリリン酸エチルエステル (D) を用いて、融解法における反応条件と生成ヌクレオシドの立体特異性について詳細に検討した。

すなわち  $C_{1,2}$  *trans* 型のアセチル糖としてペンタアセチル- $\beta$ -D-グルコピラノースと (IV) との融解反応において (C): 83.0%, (D): 76.0%, また (VI) との反応で (D): 17.0%, さらにテトラアセチル- $\beta$ -D-キシロピラノースと (IV) との反応によって (D): 44.0%, およびテトラアセチル- $\beta$ -D-リボピラノースと (IV) との反応によって (D): 35.0% の収量で, それぞれプリンヌクレオシドをえた。また 1-トリクロルアセチル糖を用いた場合は, 収量 39.0% であった。しかし D-マンノースおよび D-アラビピラノースのアセテートと (IV) との反応ではヌクレオシドはほとんどえられなかった。

以上の結果により C2 のアセトキシ基の立体構造の差異により, C1 位の置換反応性は大きい影響をうけることと, この反応系において生成物のヌクレオシド結合の立体構造に対して触媒効果が関与することが明らかとなった。

そこで触媒効果を検討するため, 塩化亜鉛, 硫酸亜鉛, 水酸化亜鉛, 塩化アンモニウム, 塩化第二水銀, および塩化第一錫を用いて, 生成ヌクレオシド結合の立体構造を追求した結果, 塩化亜鉛の触媒作用機構が説明できた。

さらにヌクレオシド合成の立体特異性を系統的に追求するため, それぞれ  $C_{1,2}$  *cis* 型および *trans* 型のアセトハロゲノ-D-グルコピラノース, 1-トリクロルアセチル糖 (I) および  $C_{1,2}$  *trans* 型の 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノースを用い, 触媒として (A), (B) および (C) を用いて (VI) と融解反応させたところ, ペンタアセチル- $\beta$ -D-グルコピラノースおよび (I) と (B) および (C) を用いたとき, ならびに (I) では触媒を用いない場合, さらに 1-クロル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノースと (D) とを用いた場合に生成ヌクレオシドとして  $C_{1',2'}$  *cis* 型が *trans* 型に混合してえられた。その他の場合はすべて  $C_{1',2'}$  *trans* 型ヌクレオシドがえられた。

これらの結果から, 融解反応では (1) “*Trans-rule*” は成立しない。(2) 触媒効果の特異性が存在する。(3) 生成ヌクレオシドのアノメリック構造を規制する因子は糖の立体構造ばかりでなくプリン塩基の性質も関与することを明らかにした。

この知見に基づいて 1-トリクロルアセチル-2, 3, 5-トリ-O-アセチル-D-リボフラノースと (VI) との融解反応によって  $\alpha$ -アデノシン (収量 36%) を合成することに成功した。

## 論文審査の結果の要旨

ヌクレオシドは核酸の構成成分として生化学的に重要な化合物である。自然界に存在するヌクレオシドはすべて  $C_{1',2'}$  *trans* 構造で, たとえばアデノシン (D-リボシルアデニン) は  $\beta$ -ヌクレオシド構造をもっている。非天然型すなわち  $\alpha$  型 ( $C_{1',2'}$  *cis*) ヌクレオシドの合成は核酸関連物質の生化学の分野で興味ある問題である。

ヌクレオシド合成における糖出発物質の側からみて, プリンヌクレオシドおよびピリミジンヌクレオシドの両種類のヌクレオシドを同一種類の糖出発物質から合成することはこれまで成功をみていなかった。

本研究では新しく開発した 1-トリクロルアセチル糖を用いることによって, 同一種類の糖出発物質で両種類のヌクレオシドの合成が可能であって, これは画期的な方法といえる。

さらに著者はヌクレオシド合成において生成ヌクレオシドの立体構造 ( $C_{1',2'}$  構造) に対して, 使用す

る触媒効果が存在することを明らかにし、さらに詳細かつ系統的に追求して糖出発物質の  $C_{1,2}$  の立体構造および使用する触媒の性質と生成ヌクレオシドの  $C_{1,2}$  立体構造との関係について重要な知見をえている。

これらの結果に基づいてヌクレオシド合成法としての融解反応では、Baker の提出した “*Trans-rule*” は適用できないこと、および触媒効果の特異性が存在すること、ならびに生成ヌクレオシドの立体特異性は糖の構造ばかりでなく塩基の性質によると結論している。

これらの知見に基づいて著者は 1-トリクロルアセチル-D-リボースを用いて  $\alpha$ -アデノシンを合成することに成功したもので、この方法は広い応用価値をもっている。

以上のように本論文は核酸およびその関連物質の生化学に貢献するところきわめて大きい。

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。