

氏 名	西 村 卓 三 にし むら たく ぞう
学 位 の 種 類	農 学 博 士
学 位 記 番 号	論 農 博 第 108 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 9 月 28 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	A Novel Synthetic Procedure of Nucleosides (ヌクレオシドの新合成法)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小野寺幸之進 教 授 三井哲夫 教 授 緒方浩一

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、核酸塩基のトリメチルシリル ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$) 誘導体とアシルハロゲノ糖を融解反応させてヌクレオシドを合成する新しい方法を開発し、さらに近年生化学的に注目をあびている α 配位 ($1', 2' \text{ cis}$) をもつヌクレオシドを合成する条件を詳細に検討するとともに α -ヌクレオシドの諸性質を明らかにしたものである。

まずプリンあるいはピリミジンとトリメチルクロロシランあるいはヘキサメチルジシラサンとを反応させて、トリメチルシリル誘導体を合成し、それらの構造と性質を明らかにした。これらの核酸塩基誘導体とアセトブROMグルコースとを $150\sim 190^\circ\text{C}$ で融解反応させて、ついで脱アセチル化すると、D-グルコピラノシルーウラシル、チミン、シトシン、アデニンおよびヒポキサンチンが高収量でえられた。これらのグルコシド配位は N. M. R. による C-1' プロトンのケミカルシフトおよびスピン—スピン—カップリング定数で確認した。

グルコピラノシルアデニンの場合、えられる生成物は α 型と β 型の混合物 (合計収量29%) で、両者の分離は Dowex-1 (OH^- 型) カラムで可能であって、 α 型の立体配位は種々の方法で立証した。またグルコピラノシルヒポキサンチンにおいても α 型が合成されていることを確認した。

つぎにピリミジンあるいはプリンのトリメチルシリル誘導体とトリベンゾイル-D-リボフラノシルクロリドとを融解反応 ($180\sim 195^\circ\text{C}$) させてウリジン、D-リボシルチミン、シチジン、アデノシンおよびイノシンを合成したが、それらのうちウリジンおよびリボシルチミンはアノマーの混合物であった。これを分離してえられた α -ウリジン (非天然型) は、その立体配位を前述の場合と同様の方法で決定したが、その $[\alpha]_D^{25} -68^\circ$ は β -ウリジン (天然型) の $[\alpha]_D^{25} +46^\circ$ よりも左旋性である。同様の現象がD-リボシルチミンについてもみられ、これは「ピリミジンヌクレオシドでは Isorotation の法則はあてはまらない」という仮説 (Fox) を支持する結果をえた。

こうして核酸塩基のトリメチルシリル誘導体を用いることによって α -ヌクレオシドが比較的容易に合

成できることがわかったので、さらに他の糖（アシルハロゲン誘導体）との反応を試みて α -ヌクレオシド合成の条件をしらべた。その結果、D-アラビノフラノシルーウラシルおよびチミン、D-リキソフラノシルーウラシルおよびチミンのいずれも α 型および β 型をえて、それらの性質を明らかにした。N. M. R. による検索によると 1', 2' *cis* ヌクレオシドの C-1' プロトンのシグナルは 1', 2' *trans* ヌクレオシドのそれよりも低磁場に現われることが明らかとなった。また D-リボシルーウラシルおよびチミンについても同様の現象が確認された。

論文審査の結果の要旨

ヌクレオシドの合成法は近年種々の方法が開発され、とくに新しい糖誘導体を用いる有効な方法も報告されているが、従来の方法はほとんどすべて糖の面へのみ主点がおかれ、核酸塩基については、それらを重金属塩として反応性を規正した例がみられるのみである。

トリメチルシリル基は、もともとアミノ酸誘導体に使用されてペプチドの合成に好結果をおさめたが、著者はこの残基のもつ特異な性質に着目して核酸塩基のトリメチルシリル誘導体をつくり、これとアシルハロゲン糖との反応によってヌクレオシドを合成しようという着想をもった。

本研究ではまず新物質としてプリンおよびピリミジンのトリメチルシリル誘導体を合成し、それらの物質の性質を明らかにしたが、とくに蒸留可能であるのは興味ある特性である。またこの合成法では糖をアシルハロゲン糖として用い、反応条件として融解法を用いたことは、この合成法の実用性を高くしている。

本合成法によって α -ウリジンばかりでなく、他の塩基およびペントースからなる α -ヌクレオシドが比較的容易に合成できることは、従来の方法にみられない特徴であり、また α -ヌクレオシドの性質を明らかにしたのは価値が大きい。自然界のヌクレオシドはほとんどすべて β 型 (1', 2' *trans* 型) であって、非天然型の α 型 (1', 2' *cis* 型) の合成は、近年 α -ヌクレオシドが生化学的に注目をあびているので広い応用面が開かれるであろう。

このように本研究のヌクレオシド新合成法はすぐれた点をもってその有用性は高く、ヌクレオシドの分野ばかりでなく広く核酸の化学および生化学に貢献するところが多い。

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。