NMR を利用した 2',3'-O-アルキリデンウリジンの配座解析

(1988 年 3 月 30 日 受理)

木村 純二*・平 潔・後藤 伸治・泉水 裕二

1 緒 言

ヌクレオシド誘導体の立体配座に関する研究はこれまで様々な方法で行われてきた¹⁾。

本研究はヌクレオシドの立体配座を決定する因子として考えられる糖部 2',3'-位に種々のアルキリデン基を導入した 2',3'-O-アルキリデンウリジンを用い, その置換基の影響について, NMR スペクトルからの結合定数と NOE を測定することにより検討を行なった。

2 実 験

2',3'-O-アルキリデンウリジンとして, 2',3'-O-メチレン〔1〕, イソプロピリデン〔2〕, ジイソブチルメチレン〔3〕, ジヘプチルメチレン〔4〕, およびジフェニルメチレンウリジン〔5〕を選び, これらの化合物を文献記載あるいは類似合成法により得た²⁾。

NMR の測定は日本電子製 GX-270, FTNMR を用い, 各試料を重水素化ジメチルスルホキシド (DMSO-*d*₆, メルク社, 99.8%, $d_1^0=1.18$) 中 0.05 mol・l⁻¹ 溶液となるよう調整し, NMR 標準

Fig. 1 2',3'-O-Alkylideneuridine

管 (5 mmφ) に充填した。この試料溶液中に毛細管で窒素ガスを 2 分間吹き込みすばやく封管した。測定温度は 22±1°C で分解能は ±0.08 Hz である。また, NOE 強度の誤差は最大で ±1% である。

3 結果および考察

各試料の化学結合定数と Karplus の式³⁾から求めた糖の二面体角を表 1 に示した。

この結果, すべての化合物は 3'-endo 配座をとっており, [4] ≡ [3] < [2] < [1] の順で 1',2' および 3',4' の二面体角がわずかに小さくなっていくことがわかった。すなわち, 2',3'-位の置換基が大きくなるにしたがい, 立体障害が増し, リボース環の 1'-と 4'-位が 3'-endo 側に少しずつ近づいていくような配座をとることが明らかとなった。このことは化合物の塩基部と 4'-位の側鎖に注目すると置換基が大きくなるにつれてそれらが接近することになり, グリコシド結合に関した立体配座は *anti* 形をとりやすくなると考えられる。また, [5] はベンゼン環が平面であるため立体的には [3] と類似していると考えられる。これらのことを明らかにする目的で NOE 測定を行なった。その結果を

Table 1 Vicinal proton coupling (Hz) and dihedral angle of 0.05 mol・l⁻¹ 2',3'-O-alkylideneuridine in DMSO-*d*₆

	$J_{5,6}$	$J_{1',2'}$	$\phi_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$\phi_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$\phi_{3',4'}$
[1]	8.0	2.8	118	6.6	32	4.3	126
[2]	8.0	2.6	116	6.4	33	3.6	122
[3]	7.9	2.5	116	6.5	32	3.3	120
[4]	8.1	2.5	116	6.5	32	3.4	121
[5]	7.9	2.5	116	6.5	32	3.1	119

Karplus equation: $J_{H,H} = 10.5 \cos^2 \phi - 1.2 \cos \phi$ was used.

Table 2 NOE enhancements for 2',3'-O-alkylideneuridine

	$f_1(6)$	$f_2(6)$	$f_3(1')$	$f_4(1')$
1	0.17	0.09	0.13	0.04
2	0.17	0.08	0.11	0.04
3	0.11	0.06	0.09	0.03
4	0.06	0.04	0.05	0.02
5	0.14	0.06	0.09	0.03

$f_i(j)$: The fractional enhancement of the resonance of spin *i* when the resonance of spin *j* was saturated.

3) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2870(1963); C. Altona, M. Sundarasingam, *ibid.*, **95**, 2333(1973).

青山学院大学理工学部化学科, 157 東京都世田谷区千歳台

- 1) J. Zussman, *Acta Crystallogr.*, **6**, 504(1953); A. E. V. Haschemeyer, H. M. Sobell, *ibid.*, **18**, 625(1965); T. R. Emerson, R. J. Swan, T. L. V. Ulbricht, *Biochemistry*, **6**, 843(1967); D. W. Miles, W. H. Inskeep, M. J. Robins, M. W. Winkley, R. K. Robins, H. Eyring, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3872(1970); R. E. Schirmer, J. H. Noggle, J. P. Davis, P. A. Hart, *ibid.*, **92**, 3266(1970); *ibid.*, **94**, 2561(1972); H. Santos, A. V. Xavier, C. F. G. C. Geraldes, *Can. J. Chem.*, **61**, 1456(1983).
- 2) A. Hampton, J. C. Fratantoni, P. M. Carroll, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5481(1965); H. P. M. Fromageot, B. E. Griffin, C. B. Reese, J. E. Sulston, *Tetrahedron*, **23**, 2315(1967); D. G. Norman, C. B. Reese, H. T. Serafinowska, *Synthesis*, 1985, 751.

表 2 に示す。

$f_1(6)$ および $f_6(1')$ の強度増加の割合が大きいことから、これら試料の DMSO 溶液中での立体配座は *syn* 形に近い構造であり、さらに $f_6(6)$ が観測されたことから、6-位のプロトンは 2'-位に近い配座をとっていることがわかった。

置換基の違いによる効果は先の結合定数から予想したように、置換基が大きいほど $f_4(1')$ の NOE が小さくなった。また、置換

基が大きくなるにつれて $f_1(6)$, $f_2(6)$ および $f_6(1')$ の割合が小さくなることにより、その立体配座は 2,2'- や 2,3'-アンヒドロ体に近い *anti* 配座をとる確率が大きくなることが明らかとなった。

本研究を行なうにあたり、NMR 測定に関しご協力いただいた日本電子株式会社 松下和弘氏に感謝致します。

Conformational Analyses of 2',3'-O-Alkylideneuridines by the Use of Nuclear Magnetic Resonance

Junji KIMURA*, Kiyoshi TAIRA, Shinji GOTO and Yuji SENSUI

Department of Chemistry, College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University;
Chitosedai, Setagaya-ku Tokyo 157 Japan

Conformational analyses of 2',3'-O-methylene- [1], 2',3'-O-isopropylidene- [2], 2',3'-O-isobutylmethylene- [3], 2',3'-O-diheptylmethylene- [4], and 2',3'-O-diphenylmethylenauridine [5] are examined by interpretation of proton magnetic resonance coupling constants and quantitative application of the nuclear overhauser effect (NOE). Dihedral angles $\phi_{1',2'}$ and $\phi_{3',4'}$ in DMSO- d_6 at $22 \pm 1^\circ\text{C}$ are slightly broadened in the order [1] > [2] > [3] $\cong$ [4] $\cong$ [5] because of the effect of steric barrier of alkylidene group. Under the same conditions, these compounds are found to exist primary in the *syn*-like conformation from NOE measurement. It is clarified that the population of the *anti*-conformation such as 2,2'- and 2,3'-anhydro nucleosides increases ([4] > [5] $\cong$ [3] > [2] > [1]) with the increase of bulkiness of the substituent of 2',3'-O-alkylidene group.

~~~~~