Osaka University Knowledge Archive

Title	4ーカルバモイルイミダゾリウムー5ーオラート関連化合物の合成研究
Author(s)	垂水, 有三
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34757
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

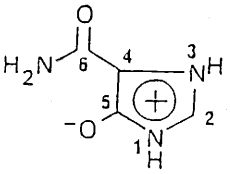
【21】

氏名・（本籍）	垂水有三（たるみ ゆうぞう）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 6603 号
学位授与の日付	昭和59年9月25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	**4−カルバモイルイミダゾリウム−5−オラート関連化合物の合成研究**
論文審査委員	（主査）教授 芝 哲夫 （副査）教授 村田 一郎　教授 泉 美治

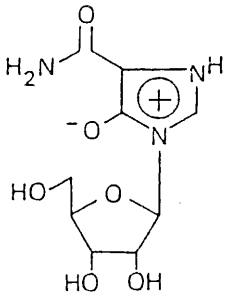
論文内容の要旨

本研究は天然のヌクレオシド抗生物質であるブレジニン(2)のアグリコンの4−カルバモイルイミダゾリウム−5−オラート(1)についての合成研究に関するものである。

化合物(1)のようなメソイオン型化合物は，アシル化に際し，イミダゾール環窒素と水酸基のいずれもが親電子置換を受けることが知られていたが，本研究の結果，上記化合物(1)の場合は種々のアシル化試薬に対して5位水酸基が反応中心であることを明らかにした。



1



2

又，化合物(1)のアルキル化反応では2個のイミダゾール環窒素と5位水酸基の3箇所が反応活性部位となり，導入アルキル基の数と置換部位の組み合わせにより多種のアルキル誘導体が得られることが判明した。よって，これらアルキル体の代表的な置換様式を持つ化合物を合成し，UVスペクトルによる簡便なアルキル置換部位の決定法を確立した。

この置換部位決定法を使用し，化合物(1)の位置選択的なグリコシル化反応を検討した結果，トリメチルシリル化した化合物(1)が塩化第二スズとのコンプレックスを形成し，このコンプレックスを利用する事によりブレジニン(2)などのN−1ヌクレオシドを高収率で合成できる事を明らかにした。このグリコシル化において，塩化第二スズを使用しないと主成物は非天然型のN−3ヌクレオシドとなる。 上記の

N－1およびN－3への位置選択的なグリコシル化法は，他のアルキル置換基にも応用でき，誘導体合成への道を広げることができた。

化合物(1)の5－Oグリコシド誘導体合成には3位窒素がp－ニトロベンジル基で保護された化合物を使用し，これをトリ－n－ブチルスズ化後グリコシル化することにより高収率でO－グリコシド体を得た。

ブレジニン(2)の2′，3′－イソプロピリデン体を使用することにより，化合物(1)の活性本体であるリボヌクレオチド体の改良合成法を確立できた。

化合物(1)を反応性の面からまとめると以下のようになる。

i）1位窒素はアミド性の窒素に近い反応性を示し求核性が低いが，塩化第二スズのようなルイス酸を4位アミドのカルボニル酸素に配位させることにより反応性を向上できる。

ii）3位窒素はアミン性を持つが，N－1カチオンの寄与により電子密度が低下しており，その求核性は5位フェノール性水酸基より低い。

iii）4位アミド窒素はオルトアミド生成やアシル基の転移に関与するなどの塩基性を有している。

以上，化合物(1)は小分子ながら多くの求核性反応部位を持つが，ルイス酸を使用することにより位置選択性を付与できることを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

垂水君の研究は抗腫瘍活性物質であり同時に免疫抑制剤でもあるブレジニンのアグリコン部すなわち4－カルバモイルイミダゾリウム－5－オラート(1)についてアシル化，アルキル化，グリコシル化などの化学反応を検討して，このメソイオン化合物の化学を追求することによって新しい生理活性物質探索への道を開いたものである。

まず化合物(1)のアシル化反応について，たとえばベンゾイル化は5－O位で選択的に起り，得られた5－O－アシル体は強い抗腫瘍活性を示すことがわかった。この5－O－アシル体の改良合成法としてトリストリメチルシリル体のアシル化法を見い出した。次に化合物(1)のアルキル化生成物については，UVスペクトルによる簡便なアルキル置換基の位置決定法を見い出した。

4－カルバモイルイミダゾリウム－5－オラート(1)の1－N位のグリコシル化反応については(1)のトリメチルシリル体と塩化第二スズとのコンプレックスにトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを反応させることを検討し，1－N－ヌクレオシドが好収率で位置選択的に得られる条件をみつけた。この方法によって化学合成によるブレジニンの製造法を確立した。

さらには化合物(1)の5－O－グリコシドおよび2－C－ヌクレオチドの合成にもそれぞれ独自の方法で成功した。抗癌作用は後者は無効であったが，前者は高い活性を示した。最後に化合物(1)の1－N－リボヌクレオチドを好収率で得る合成法も開発した。

以上のように垂水君の研究は抗腫瘍活性を持つ4－カルバモイルイミダゾリウム－5－オラート(1)の

各種置換体の合成法を深く研究して，この種のメソイオン型化合物の化学に対して多くの重要な知見を加えると同時に，その生理活性と構造との関連の研究に貴重な貢献をしたものであり，理学博士の論文として十分価値あるものと認めます。