【132】

氏　　名	鷹見文隆（たかみふみたか）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第135号
学位授与の日付	昭和49年11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	**N—モノ置換ジチオカルバミン酸及びそのエステルの生成分解機構に関する研究**
論文調査委員	（主査）教授 中垣正幸　教授 犬伏康夫　教授 藤田栄一

論文内容の要旨

ジチオカルバミン酸は殺菌剤，キレート剤，加硫剤等のほか異項環合成の中間体として広い用途をもつ。特にChart 1に記載したように，アミノメチルピリミジン（Va）から誘導したピリミジンジチオカルバミン酸塩（IIa）を中間体とするビタミンB_1（VB_1）のチアゾール部の合成法は有名であり，現在工業的

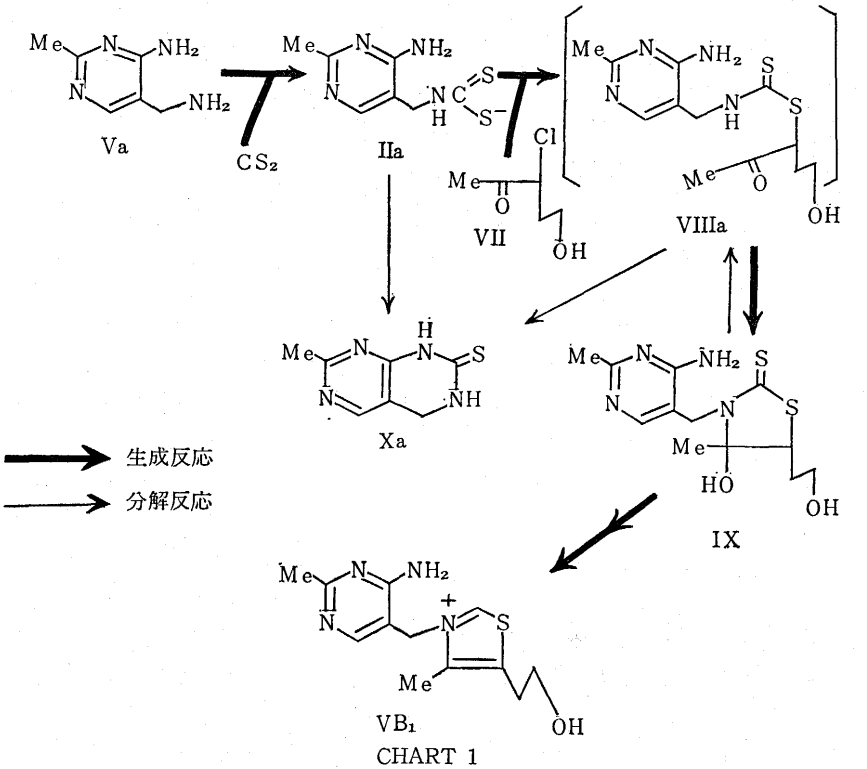

CHART 1

に実施されている唯一のものである。Va→IIa→IXの反応はアルカリ下で実施されるが，その際あるPH条件からはずれるとXaを副生しIXの収率を低下させるだけでなく，VB_1の品質にも悪影響を与える。ところでIIaはN－モノ置換ジチオカルバミン酸塩であり，IXは溶液中VIIIaとの平衡にあるのでIIaのエステルである。しかしこれまでのジチオカルバミン酸の生成分解機構の研究は，N,N－ジ置換体に集中しており，N－モノ置換体については信頼しうる知見に乏しかった。

そこで著者は，数種のN－モノ置換ジチオカルバミン酸（以下MDTCと略），およびそのエステルの生成分解機構を検討し，えられた結果を用いてVa→IIa→IXの反応に要求されるpHの最適条件を確立することを企てた。このため，MDTC及びそのエステルの生成分解速度を，UVスペクトル及びポーラログラフィーを用いて測定し，えられたpH－速度プロフィルからそれぞれの機構を決定した。MDTCの生成分解機構をChart 2に，また，そのエステルの生成分解機構をChart 3に示す。ただしk，Kはそれぞれ速度定数，および酸解離定数である。

MDTCについてはChart 2に示したように，まず酸アルカリ全領域（H_0-7～H-18）での解離式（IV⇌

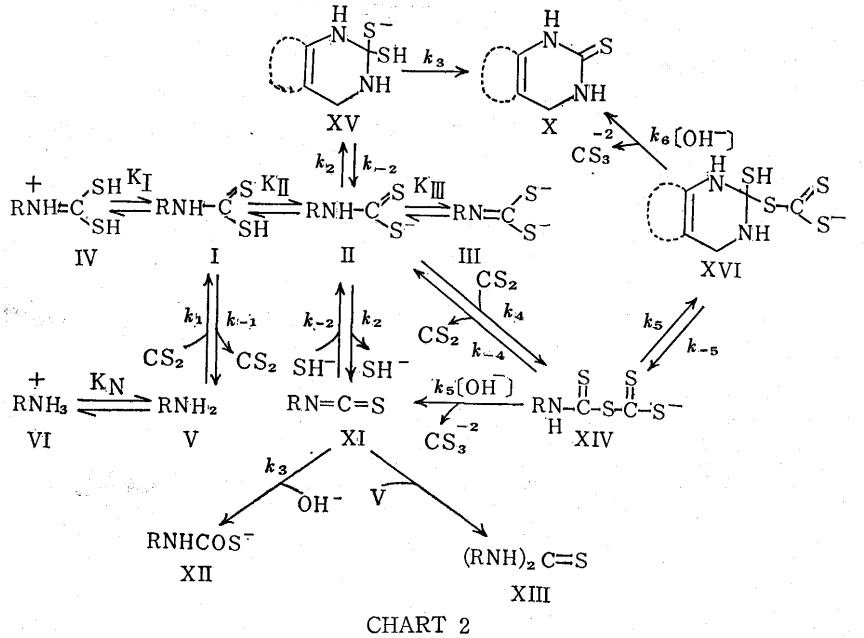

CHART 2

I⇌II⇌III）を確立し，さらにMDTCの酸分解がそのアミド型（I）より進行しイミド型（IV）はかえって安定であることを見出した。次にアルカリ分解については，分子内にアミノ基をもたないMDTCはXIに分解するが，分子内にアミノ基をもつMDTCは，XVを経由して環状チオ尿素体（X）となることを証明した。またMDTCのこれらのアルカリ分解はアミド型（II）から進行し，イミド型（III）は安定型であることがわかった。さらに，MDTCのアルカリ分解は二硫化炭素の存在で加速されること（II→XIV→XIまたはII→XIV→X）を見出した。この事実によって，Vと二硫化炭素からのMDTCの合成に際して，pHの極端な増大がMDTCの収率の低下と副生物（XIIIまたはX）の増加を招く事実を説明することができた。

MDTC エステル生成分解機構を Chart 3 に示す。MDTC エステル(Ⅷ)の生成は，単純なS_N2反応である。アルカリ分解は，MDTC の場合と同様，分子内アミノ基の有無によってⅪ，またはⅩに分解する。これらの分解は，MDTC と同様アミド型(Ⅷ)より進行し，イミド型(ⅩⅦ)は安定型であった。

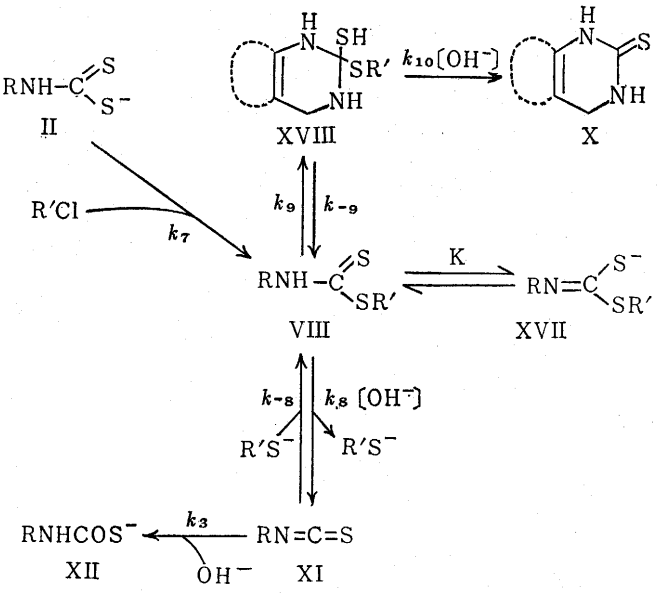

CHART 3

以上述べたように，著者は MDTC 及びそのエステルの普遍的な生成分解機構の解明に成功した。その結果，これまで広く研究されてきた N，N－ジ置換体の酸分解反応では，N 原子上の置換基の立体効果が反応速度に大きな影響を与えることが知られていたが，N－モノ置換体では置換基の電子効果が重要であることが明らかにされた。またジ置換体がアルカリ性では安定であるのに対して，モノ置換体はイソチオシアネートまたは環状チオ尿素に分解するのであるが，その際にはアミド型(Ⅱ)から分解することが示された。さらにこれらの反応の pH －速度プロフィルを用いて MDTC 及びそのエステル合成のための最適 pH 値を理論的に決定した。すなわち Ⅱa の合成に対しては pH 9.1－9.3，Ⅸに対しては pH 5.6 と結論でき，VB_1 の重要中間体であるⅨの生産をより経済的に安定して行うことに大きく寄与することができた。

論文審査の結果の要旨

本論文はビタミン B_1 の合成条件を改善するための基礎的知見として重要な，N—モノ置換ジチオカルバミン酸類およびそのエステル類の生成および分解の反応機構に関するものである。

著者はまずこれらの物質の溶液中における電離状態を，強酸・強アルカリを含む全領域にわたって明らかにし，また反応速度と pH の関係を研究してこれらの生成分解反応の機構を決定し，N—モノ置換体の反応がN，N—ジ置換体と異なる点を明らかにした。さらに分子内アミノ基を有する場合に環状チオ尿素体の生ずる機構を解明し，また二硫化炭素の存在下で pH が増大すると分解反応が著しく加速される事実を説明することができた。次にこのような pH －速度プロフィルについての反応速度論的研究にもとづいて，これらの物質を合成する際の最適 pH 値を理論的に決定した。その結果ビタミン B_1 の生産をより経済的に安定して行なうことに寄与することができた。

以上の研究は薬品物理化学上有益であり，特に有機反応速度論の分野における重要な業績であるということができる。

よって，本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。