

氏 名	小 林 栄 こ ばやし しげる
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	論 理 博 第 489 号
学位授与の日付	昭 和 50 年 3 月 24 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	Synthesis of Pyrimidines

(ピリミジン化合物の合成に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 丸山和博 教授 加治有恒 教授 岡信三郎

論 文 内 容 の 要 旨

申請者の主論文はピリミジン化合物の合成に関する研究であるが、ピリミジン化合物は衆知のように核酸塩基として見られるように自然界に広く分布している生命科学の上で重要な化合物の一群である。本研究では申請者が開発したホルムアミドとオキシ塩化リンとから一工程反応によるアデニンの合成法を更にピリミジン化合物全般の合成反応として拡張したものである。

主論文第二部ではアセトアミドとホルムアミドとをオキシ塩化リン存在下に封管中で加熱反応させ、32%の収率で4-アミノピリミジンを得ている。さらに、同一の条件下にアセトアミドの代りに長鎖状カルボン酸アミドを用い、ホルムアミドとオキシ塩化リンを加熱反応させると、5-アルキル-4-アミノピリミジンあるいは5-アルキル-4-置換アミノピリミジンが約10%~30%の収率で生成することを明らかにしている。しかしながら、カルボン酸アミドの α -位に枝別れがある場合にはこの反応は全く進行せず、本反応が進行するためにはカルボニル基に隣接するメチレンの存在が必要であることを指摘している。またラクタム及びその誘導体も類似の反応を行うことを認め、その収率は最高43%に達することを見出している。

主論文第2部および第3部では、第1部で述べた反応の適用性を更に拡大するために1,4-ベンゾジアゼピンのピリミジン環縮合体を合成することを試み、何れの場合にも20~25%の収率で目的とする化合物が生成することを確かめている。

さらに本反応の反応機構についても考察を加えホルムアミドとオキシ塩化リンとから生成する Vilsmeier 化合物の2量縮合体 $[\text{H}_2\text{N}=\text{CH}-\text{NH}=\text{CHCl}]^{2+} [\text{OPOCl}_2]^{2-}$ が重要な役割を果しているであろうと推定している。

参考論文ではホルムアミドとオキシ塩化リンとの反応で43.5%の収率でアデニンが生成するという主論文の先駆をなす研究、N-メチルホルムアミドとホルムアミド、オキシ塩化リンとの反応で7-メチルアデニンが生じることを明らかにしている。又、 H^{14}CN を用いた研究で、本反応の中間体として HCN が

全く関係していないことを明白にしている。

その他の参考論文では、しいたけの匂いの本体を単離し、その構造を決定、これが1,2,3,5,6—ペンタチェパンであることを明らかにし、 Na_2S_2 、ホルムアミド、および CH_2I_2 あるいはホルムアミドから一工程でこのものが合成できることを見出し、Lenthionine と命名している。

このほか豚および羊の視床下部から単離されたデカペプチアミド Luteinizing hormone releasing hormone の合成に成功している。

論文審査の結果の要旨

アデニンは良く知られているように核酸塩基の一つであるが、ピリミジン環を含んでおり、ピリミジン化合物である。申請者はさきに、ホルムアミドを封管中でオキシ塩化リンと共に加熱する実に40%を越える収率でアデニンが生成することを見出している。この方法は全く簡単な方法で、且つ安価な原料から一工程でアデニンを合成できるという事を見出したものである。これまでの合成法にしたがえばアデニンの合成には少くとも数段階の反応を経る必要があり、収率も甚だ悪いものである。これに対して、申請者が見出した方法は、入手が容易で且つ安価な原料から一段階の反応で、40%を越える収率でアデニンが合成できることを発見したのは、極めて画期的なことである。さらに申請者はこの方法を一般にピリミジン化合物の合成にまで拡張発展させる事を試み、ホルムアミドと共に長鎖カルボン酸アミド、N—アルキル置換アミドなどを共存させてオキシ塩化リンを加熱することによって所期の目的を達成している。また、この際用いるカルボン酸アミドの α —位に枝分かれがあると反応が目的とする方向に進行せず、反応が進行するためにはカルボニル基に隣接するメチレン基の存在が必要であることを示している。

さらに、カルボン酸アミドに代ってラクタム類を用いるとピリミジン環をもつ多くの新物質が合成出来ることを明らかにしている。とくにラクタムとして1,4—ジアゼピン化合物を用いるとジアゼピン環にピリミジン核が縮合した化合物を20~25%の収率で合成できることを明らかにしたのは特筆すべき、1,4—ベンゾジアゼピンのピリミジン環縮合体を因みに向精神作用をもつ伝化物群として期待されているものである。

さらに、申請者は本反応に用いるオキシ塩化リンの代りに種々の無機オキシ塩化物が用いられるか否かを検討したが、反応は進行せぬ事から、反応の間には Vilsmeier 型2量縮合体 $(\text{H}_2\text{N}=\text{CH}-\text{NH}=\text{CHCl})^{2+} [\text{OPOCl}_2]^{2-}$ が重要な役割を果たし、又一方、オキシ塩化リンから生成したポリリン酸様化合物が、アデニンやピリミジン化合物形成に特別な反応場を提供しているのではないかという考えを示しており、地球科学的観点からも興味あるものとして注目に値する。

又、参考論文に示された、しいたけ成分の単離、合成、視床下部ホルモンの単離、合成は有機化学全般から見ても、申請者が極めて高度の単離能力と合成能力をもっていることを実証するものである。

以上を要するに申請者の論文はホルムアミドあるいはその誘導体をオキシ塩化リンと共に加熱するとピリミジン化合物が7~43%の収率で合成できるというピリミジン化合物の一般的合成法を確立し、その機構についても考察したもので有機化学全般に対する寄与が大きき。学識についても理学博士の称号を受けるに値するものを持っていることを筆答および口頭にて確認した。

よって、本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。