

氏名	今田勝美 いまだかつみ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第161号
学位授与の日付	昭和51年9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	D-threo-2, 5-Hexodiulose 類の製造, 反応並びにヘテロ環化合物への誘導に関する研究

(主査)
論文調査委員 教授 犬伏康夫 教授 田中久 教授 宇野豊三

論文内容の要旨

2, 5-ジカルボニル六炭糖類に関しては, これら糖類がかなり不安定なことから製造が極めてむづかしく, そのため研究は比較的遅れており, 僅かに微生物による各種糖類からの生成, 構造証明を目的とした化学反応並びに微生物又は酸による γ -pyrone 誘導体の生成などにとどまっている。

著者は 5-ketofructose (以下 5-KF と略す) 並びに 2,5-diketogluconic acid (以下 2,5-KG と略す) を醗酵的に製造する機会を得たので, これら D-threo-2,5-hexodiulose 類の化学的性質の究明並びにヘテロ環合成への利用を目的として本研究を行い, 次のような種々の知見を得た。

(1) Sorbose 醗酵の培地組成と生産物の関係を検討して, 培地中の炭素源濃度 (原料 sorbitol 濃度) に対し栄養源の窒素濃度を著しく高めると, 目的としての sorbose は得られずに生産物として over-oxidation metabolite の 5-KF が得られることを確認した。更に培養条件に検討を加えて, sorbitol に対して 95% 生成率にて 5-KF を蓄積させる醗酵法を確立した。

(2) こゝに得られた 5-KF 並びに共同研究者大賀らの発明した醗酵法によって得られた 2,5-KG と各種 hydrazine 類との反応を行うべく文献記載の方法に従い 2,5-KF を phenylhydrazine と, 2,5-KG を 2,4-dinitrophenylhydrazine と反応させ, 夫々の bis-arylhydrazone へ誘導して標品との同定を行った。

次いでその他の各種 hydrazine 類との反応を試み, 以下にのべる知見を得た。

(i) 5-KF と hydrazine の反応は, bis-hydrazone を与えず代って推定構造式 3,6-dihydroxymethyl-4(1H)-pyridazinone (1) を与えることが認められた。

(ii) 2,5-KG と hydrazine, phenylhydrazine 及び p-nitrophenylhydrazine の反応を行った。

文献記載通り 2,5-KG の遊離酸からは, これら hydrazine 類との反応成績体を結晶状に単離できなかったので, 著者は 2,5-KG の Ca 塩を用いて反応を検討した結果, 対応する夫々の hydrazone 類 (2, 3 及び 4) を得ることに成功した。特に p-nitrophenylhydrazine との反応は, 収率よく且良結晶性の (4) を与えるので, Ca 2,5-KG の確認法に応用しうることを明らかにした。

(3) 一方、ここに得られた(2及び3)は、酸との加熱によって夫々順に推定構造式(5, 6)及び(7)なる4-又は5-オキソ型の pyridazine 誘導体へ転換することが認められた。

従来合成例の少ないこのタイプの pyridazine 類(5, 6, 7及び上記1)の構造を確認してのち、5-KF並びに Ca 2,5-KG からこれらの one step 合成の可能性を吟味して次の結果を得た。

(i) 5-KF と hydrazine の反応から(1)を90%収率にて、又 Ca 2,5-KG と hydrazine の反応から 3-hydroxymethyl-4(1H)-pyridazinone-6-carboxylic acid (5)及び 6-hydroxymethyl-4(1H)-pyridazinone-3-carboxylic acid (6)を夫々58%及び5%収率にて合成することができた。

(ii) 一方、Ca 2,5-KG と phenylhydrazine の反応から1,3-双極子の pyridazine 誘導体即ち N-phenyl-3-hydroxymethyl-5-oxidopyridazinium betaine (7)の新合成法(収率53%)が明らかとなった。

(iii) 更に Ca 2,5-KG と各種置換 hydrazine 類(methyl-, p-tolyl-, p-chlorophenyl, p-bromophenyl-, α -naphthyl-及び β -naphthylhydrazine) の反応によって夫々対応する N-置換 3-hydroxymethyl-5-oxidopyridazinium betaine (8, 9, 10, 11, 12 及び13) の one step 新合成法(収率50~85%)が明らかとなった。

(4) 5-KF と o-phenylenediamine を反応させることにより新規3環系のヘテロ環化合物 5,6-dihydro-9-hydroxy-8-oxopyrido [1, 2a] quinoxaline (14)を得ることに成功した。

(5) 2,5-KG のエステル化を行ったところ、エステル化と同時に脱水反応が起り alkyl comenate (15)が得られた。

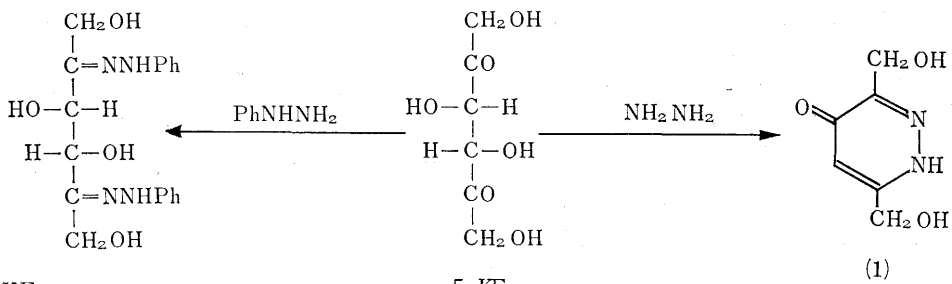
一方、2,5-KG 並びに 5-KF のアセチル化を行ったところ、前者はエステル化反応と同様、脱水反応も同時に起り acetyl comenic acid (16)を、後者はその triacetate (17)を与えた。更に(17)を EtOH 中に加熱すると、脱水を起して acetylkojic acid (18)を与えた。

(6)水溶液中における Ca 2,5-KG の分解反応を検討した結果、本分解反応は pH 3~10 の範囲において起り、pH 7.0 が最も著しいことが判り、分解産物として L-erythrulose (19)及び Ca oxalate が確認された。

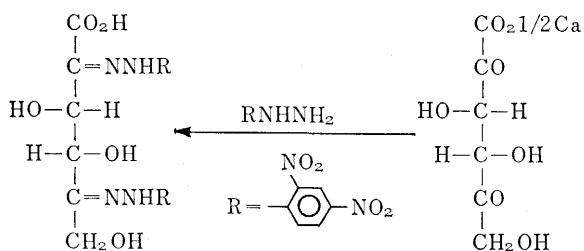
尚、この条件下の分解反応によって Ca 2,5-KG から40%収率にて(19)が得られることが判り、従来 meso-erythritol の醗酵によってのみ得られていた(19)の新製造法が明らかとなった。

(7)本研究によって得られた各種化合物並びにその誘導体について薬理試験を行った結果、抗菌作用を示すもの11種、抗炎症作用を示すもの5種、抗癌作用を示すもの3種が見出された。

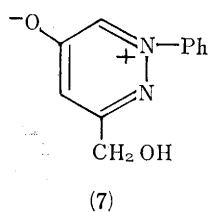
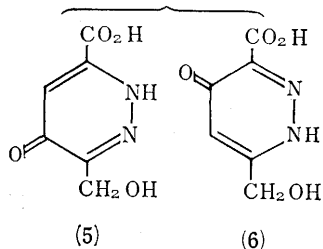
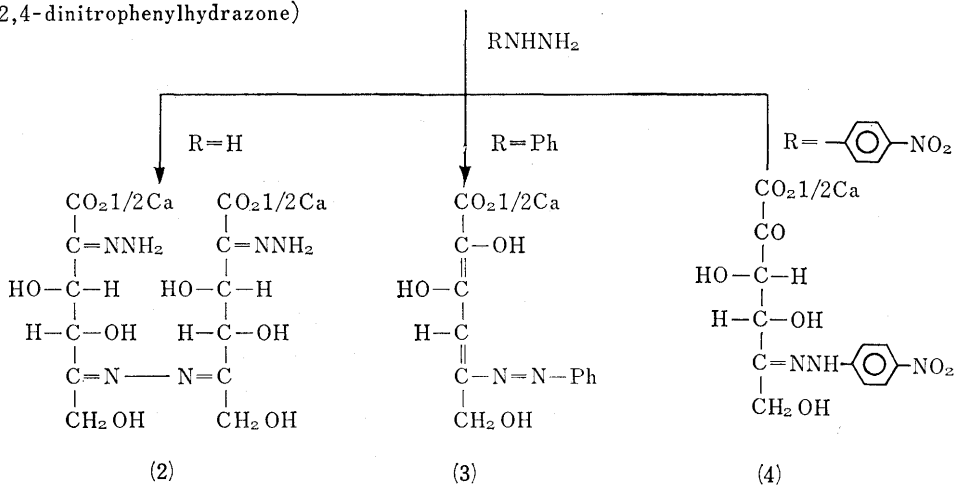
尚、alkylcomenate については、重金属イオンの溶媒抽出剤としての用途が明らかとなった。

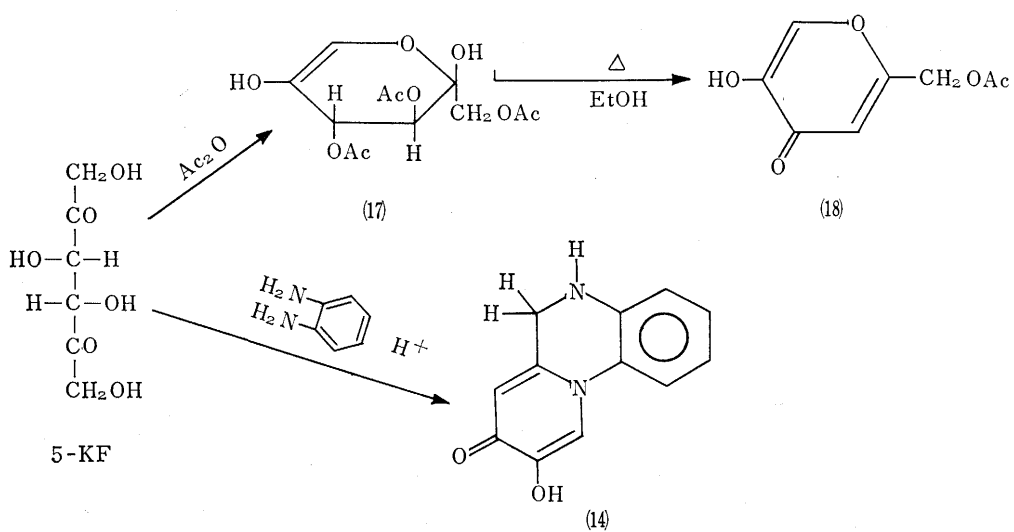
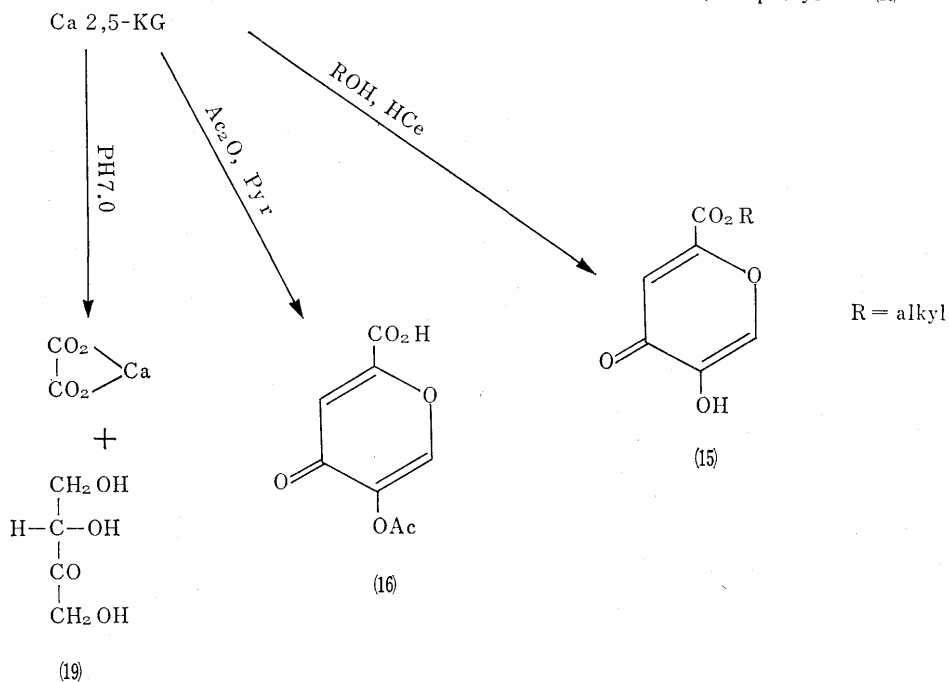
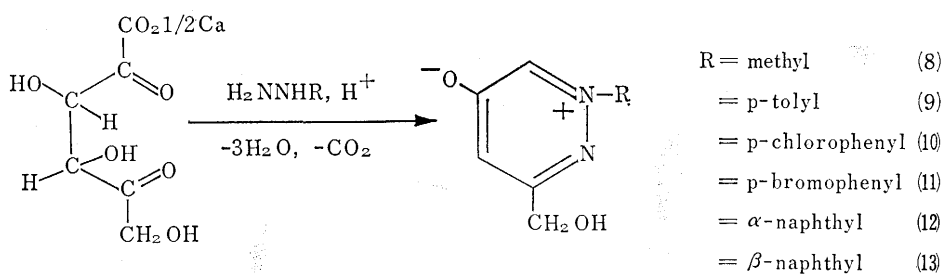


5-KF
bis(phenylhydrazone)



2,5-KG
bis(2,4-dinitrophenylhydrazone)





論文審査の結果の要旨

本論文の内容は従来のソルボース醱酵の 5-keto-D-fructose 醱酵への転換ならびに 5-keto-D-fructose および 2,5-diketo-D-gluconic acid の諸反応とこれら糖類を原料とするヘテロ環化合物合成に関するものである。

著者は先ずソルボース醱酵は培地中の窒素源の濃度を高めることによって 5-keto-D-fructose 醱酵に転換されることを見出し従来の方法に比べてより経済的にこの糖を得る方法を確立した。ついで 5-keto-D-fructose および 2,5-diketo-D-gluconic acid について hydrazone 類の生成とその構造、非水溶液中の脱水反応、水溶液中の分解反応等を検討しこれまでなほ未解決に残されていた問題を解明した。

一方、従来これら糖類からヘテロ環合成の例はきわめて少なく、 γ -pyrone 誘導体への閉環反応が知られているのみであった。著者はこれら糖類と hydrazine より N-非置換 4(1H)-pyridazinone 誘導体を、また N-置換 hydrazine とより N-置換 pyridazinium betaine 類を合成した。さらに 5-keto-D-fructose と o-phenylenediamine との反応で文献未知の 3 環性ヘテロ環化合物である pyrido [1,2a] quinoxaline 骨格をもつ化合物を合成した。

ここにえられた各種化合物のうち既知物質である alkyl comenate については重金属イオンのキレート剤としての応用を検討し、又新規化合物については薬理試験を行ない抗菌作用をもつもの 11 種、抗炎症作用をもつもの 5 種、抗ガン作用をもつもの 3 種を見出した。

以上は D-threo-2,5-hexodiulose 類の化学、これらを原料とするヘテロ環化合物合成ならびに医薬品開発の分野に新しい知見を加えたものである。

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。