

氏 名	林 恭 三 はやし きょう ぞう
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 7 号
学位授与の日付	昭 和 34 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科・専 攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	シュミット反応によるアミノ酸の合成に関する研究
	(主 査)
論 文 調 査 委 員	教 授 鈴 木 友 二 教 授 宇 野 豊 三 教 授 富 田 真 雄

論 文 内 容 の 要 旨

アミノ酸代謝やアミノ酸拮抗物質の研究を行なうに当たっては、天然アミノ酸およびその類似化合物を簡易かつ経済的に合成することが強く要望せられるが、それらの方法は特に実験室的に応用範囲が広く高純度の製品が得られる方法でなければならない。

シュミット反応は従来よりアミノ酸の合成法の一つとして知られていたが、その応用に関する系統的な研究は今までのところ行なわれていない。また、その反応機作についての詳しい研究も見当たらない。著者はシュミット反応によるアミノ酸の合成法を系統的に研究した結果、今まで合成が比較的困難であった多くの生化学的に興味あるアミノ酸を簡易かつ収量よく高純度に合成することが出来た。また、この際に得た知見を総合して反応機作の解明を行なった。

〔I〕 中性アミノ酸

(1) 脂肪族アミノ酸—Alkylmalonic Acid を濃硫酸の触媒のもとに窒化水素のクロロホルム溶液と反応せしめ、生成したアミノ酸を Amberlite IR 120 を使用し容易に遊離状に分離した。

アルキル基の増大にしたがい収率はわずかながら減少する傾向を示す。これはアルキル基の -I 効果の影響によるものと考えられる。

(2) 芳香族アミノ酸—アリルおよびアラルキルマロン酸を原料として芳香核ならびに芳香核上の置換基の反応におよぼす影響について検討し条件 (i)～(iii) のごとき結果を得た。

この反応は (i) 炭素陽イオンの電子密度の高低, (ii) 転位する残基の陰イオンとしての脱離性, (iii) 立体効果の 3 条件に支配されるものと思われるが芳香核上にハロゲンが付加する場合には目的物が得られ、メチル基が付加する場合にはほとんど得られぬ事実より、条件 (i) が (ii) に優先するものと考えられる。また、立体効果は反応に大きく影響し β -Phenylethylmalonic acid から α -Amino- γ -phenylbutyric acid は得られなかった。

(3) α -アルキル置換- α -アミノ酸—上記の (1), (2) のごとく α -アミノ酸が容易に得られたので

他の方法では合成困難な α -アルキル置換- α -アミノ酸をうる目的で Dialkylmalonic acid について反応を行なったが収率は非常に低く、また、得られたアミノ酸は Paper chromatography の結果単一なアミノ酸ではなく混合物であり、アルキル基の異なっている場合には3種、同一の場合には2種のアミノ酸が生成した。

さらに、このような特異な反応は Ethyl- α -dialkylacetoacetate との反応においても認められた。そこで、アルキル基の種類と生成アミノ酸の混合比ならびに反応温度の収率におよぼす影響について検討した。アルキル基の増大にしたがい副生するアミノ酸は増加する傾向にある。また、反応温度については Dialkylmalonic acid では著明に影響するが Ethyl- α -dialkylacetoacetate ではほとんど影響なく混合比も変化しない。しかし、2個のアルキル基の1個がアリル基で置換された場合には、この特異な反応は認められず純粹に目的物を得た。

〔II〕 ω -アミノ酸および塩基性アミノ酸

ω -アミノ酸の合成法として広く一般に応用出来る方法は未だ知られていない。そこで二塩基性酸を原料とした合成を企図した。

二塩基酸に当量あるいはやや過剰の窒化水素を反応せしめる時は収率は低いが、二塩基性酸モノエステルに過剰の窒化水素を作用せしめて高収率で ω -アミノ酸を得た。 ω -アミノ酸は塩基性アミノ酸合成の Keyintermediate である。そこで、二塩酸塩を合成した後、イオン交換樹脂を使用し容易に一塩酸塩として分離した。かくして従来合成困難であった高級 ω -アミノ酸を合成し得たので高級塩基性アミノ酸合成への新しい道が開けた。

高級塩基性アミノ酸のうち Homolysine は既に Harris らが Acetoamidomalonate 法により m.p. 176° の Monohydrochloride monohydrate の結晶として得ているが、この方法を著者の3種の方法と比較しあわせて反応成績体を同定しようとしたが、すべての場合に m.p. 263° の Monohydrochloride の針晶として単離し m.p. 176° の物質は得られなかった。また、その Dibenzate をも合成し確認した。

〔III〕 含硫アミノ酸

β -Alkylmercaptoethylmalonic acid より Methionine sulfoximine 同族体を得る方法を考案した。含硫マロン酸には窒化水素に対し作用点が三か所あることが考えられるので、反応がいかに進行するかを検討するため窒化水素を 1 mol, 2 mols, 3 mols と段階的に反応せしめて生成する反応成績体を分離し、別法により合成した標準品と比較同定する方法により反応経路を解明した。

〔IV〕 ホモセリン

各種の四炭アミノ酸代謝上注目されているホモセリンをつぎのごとき2種の方法で合成した。

(i) β -Alkoxyethylmalonic acid と窒化水素の反応により Methoxinine 系化合物を得た後、臭化水素で加水分解し、Aminobutyrolactone hydrobromide を得、イオン交換樹脂を使用し脱酸と開環を同時に行ない容易にホモセリンを得た。

(ii) Ethyl- α -alkoxyethylacetoacetate と窒化水素を反応せしめ、Ethyl- α -acetamido- γ -alkoxybutyrate を得、直ちに加水分解し(i)と同様に処理し高収率で目的を達し得た。この方法は従来の方法に比較して経済的にも有利である。

〔V〕 そ の 他

なお、アミノ酸の合成に関連してジアミンを合成したが、合成繊維の原料として使用される Caprolactam より容易にかつ高収率で Cadaverine dihydrochloride を得ることに成功した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

シュミット反応は従来アミノ酸の合成法として知られていたがその応用に関する系統的な研究や反応機作についての詳しい研究は見当たらない。著者はシュミット反応によるアミノ酸の合成法を系統的に研究し、合成が比較的困難であった多くの生化学的に興味あるアミノ酸ならびにその同族体を簡易かつ収量よく高純度に合成し、この際にえた知見から反応機作の解明を行なった。

〔I〕 中性アミノ酸

(1) 脂肪族中性アミノ酸—アルキルマロン酸を濃硫酸の存在のもとに窒化水素のクロロホルム溶液と反応せしめ、生成したアミノ酸をイオン交換樹脂を使用して容易に分離した。アルキル基の増大にしたがって、収率はわずかながら減少する傾向を示し、これはアルキル基の $-I$ 効果の影響によるものと考えられる。

(2) 芳香族アミノ酸—アリルおよびアラルキルマロン酸を原料として、芳香核ならびに芳香核上の置換基のシュミット反応におよぼす影響について検討し、この反応は (i) 炭素陽イオンの電子密度の高低, (ii) 転位する基の陰イオンとしての脱離性, (iii) 立体効果の3条件に支配される結果をえた。

(3) α -アルキル置換 α -アミノ酸—他の方法では合成困難な α -アルキル置換 α -アミノ酸をうる目的でジアルキルマロン酸について反応を行なったが収率は非常に低く、かつえられたアミノ酸は単一なものではなく、アルキル基の異なっている場合には3種、同一の場合には2種のアミノ酸が生成した。このような特異な反応はエチル α -ジアルキルアセト酢酸エステルとの反応においても認められた。そこで、アルキル基の種類と生成アミノ酸の混合比ならびに反応温度の収率におよぼす影響について検討し、アルキル基の増大にしたがい副生するアミノ酸は増加する傾向にあることを知った。2個のアルキル基の1個がアリル基で置換された場合には、上の特異な反応は認められず純粋に目的物を得た。

〔II〕 ω -アミノ酸および塩基性アミノ酸

ω -アミノ酸は塩基性アミノ酸合成の主要な中間体であるが、その合成法として広く一般に応用できる方法はまだないので二塩基性酸を原料とした合成を企図した。二塩基性酸にやや過剰の窒化水素を反応せしめるときは収率は低い、二塩基性酸モノエステルに過剰の窒化水素を作用せしめるときは高収率で α -アミノ酸をえる。

〔III〕 含硫アミノ酸

β -アルキルメルカプトエチルマロン酸からメチオニンスルホキシミン同族体をうる方法を考案した。含硫マロン酸には窒化水素に対し作用点が三か所あることが考えられるので、反応がどう進行するかを検討するため窒化水素を1モル、2モル、3モルと段階的に反応させて反応成績体を分離し、別法により合成した標準品と比較同定する方法で反応経路を解明した。

〔IV〕 ホモセリン

各種の四炭アミノ酸代謝上注目されているホモセリンをつぎの2種の方法で合成した。

(i) β -アルコキシエチルマロン酸と窒化水素の反応でメトキシニン系化合物を得たのち、臭化水素で加水分解しアミノブチロラクトン臭化水素酸塩をえ、イオン交換樹脂を使用し脱酸と開環を同時にこない容易にホモセリンをえた。

(ii) エチル- α -アルコキシエチルアセト酢酸エステルと窒化水素を反応させエチル- α -アセトアミド- γ -アルコキシ酪酸エステルをえ、直ちに加水分解し(i)と同様に処理し高収率で目的を達しえた。この方法は従来の方法に比較して経済的にも有利である。

〔V〕 そ の 他

なお、アミノ酸の合成に関連してジアミンを合成したが、合成繊維の原料のカプロラクタムから容易にかつ高収率でカダベリン二塩酸塩をうることに成功した。

このように、本研究はアミノ酸合成の新分野を開拓したものである。したがって、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。

〔主論文公表誌〕

第1—2報 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 7 (1959), No. 1

第3—4報 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 7 (1959), No. 2

第5報 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 7 (1959), No. 8

第6報 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 8 (1960), No. 3

第7, 8報 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 8 (1960), 近刊号予定

〔参 考 論 文〕

な し