

氏 名	津 田 實 つ だ みのる
学位の種類	工 学 博 士
学位記番号	工 博 第 73 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 9 月 29 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	工 学 研 究 科 工 業 化 学 専 攻
学位論文題目	ビタミン A 合成に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 穴 戸 圭 一 教 授 小 田 良 平 教 授 福 井 三 郎

論 文 内 容 の 要 旨

本論文はビタミンAの新しい合成法に関する種々の有機反応を取扱った基礎的研究をまとめたものであって結語のほか4章よりなっている。

第一章は著者が本研究をとり上げた動機とそのいきさつおよび本研究成果の概要を述べたものである。

第二章はビタミンA合成の中間体の研究で、アルファ・ベータ不飽和アルデヒド類の新しい合成法二種とそれに関連する基礎的な研究とを記述している。まずツワブキ酸エステルに臭素を作用させてガンマ・ブロム体とし、クレンケ法によりブロムメチル基をホルミル基に酸化することにより、ガンマ・オキソツワブキ酸エチルを得ている。この時、ガンマ・ブロム体の合成においてブロムコハク酸イミドを用いずに高度希釈遊離臭素によるアリル位臭素化反応が応用し得ることを示している。

つぎにケトンにネフ反応を行なって得られる第三級エチニルカルビノールを転位せしめてアルファ・ベータ不飽和アルデヒドを合成する方法の検討と拡張を企てたところを記述している。第三級エチニルカルビノールを一旦アセチル化した後、銅塩の存在下に転位させたものと、アセチル化と転位反応とを一挙に行なって得られるものとが同一物であり、これがジエノール体であることを見出し、このジエノールアセテート体の加水分解反応について基礎的な研究を行ない、生成するアルデヒド体の二重結合の位置と酸性、アルカリ性などの加水分解条件との関係、さらに各相互間の異性化反応についても言及し、その機構に関する考察をも記載している。これ等を基礎としてビタミンA合成の中間体であるジヒドロ・ベータ・ヨニリデンアセトアルデヒド体の製取法について述べ、エチニルジヒドロ・ベータ・ヨノールより50%の収率で得られるジエノール体を穏和な条件で加水分解することにより目的物を得ている。

第三章では第三級エチニルカルビノール類の脱水反応について詳細にわたって研究した結果を記している。

エチニルジヒドロ・ベータ・ヨノールについて各種の脱水剤を作用させ研究した結果、予熱したリン酸アルミニウム上で気相接触脱水させた時好収率目的の新化合物 C_{15} 炭化水素が得られることを認め、この

化学構造を確定している。この時、オキシ塩化リン、ピリジンをを用いると、ホフマン則に従がう生成物が得られる。さらにエチニルカルビノールをフェニルイソシアナートで処理すると閉環反応をおこすことを認めたが、その生成物はオキサゾリジノン系化合物であることをつきとめ、その反応経路について検討した結果を記述している。1-エチニルシクロヘキサノール、プロパルギルアルコール、ジヒドロ・ベータ・ヨノールを用いて基礎的な研究を行ない、別途合成による比較等で生成物が該五員環化合物であることを決定している。

第四章では C_{15} 化合物に C_5 化合物を縮合させることによりビタミンAを合成する方法について記述している。第二章、第三章に述べてあるように収率良く製取得た高純度のガンマ・オキソツワブキ酸エチルおよび C_{15} 炭化水素を、両者の反応性を利用して結び付けて C_{20} のビタミンAの骨格に導いている。この方法の特徴はビタミンA合成工程の上で大きな欠点であるレトロ体の生成を防ぐ点にある。このために各中間体は側鎖不飽和系とベータ・ヨノン環の二重結合との共役が、介在するメチレン基によって完全にたち切れた化合物を用いることにより、レトロ体の生成を防ぎつつ最後の脱水転位反応ではじめてビタミンAの高度な共役系を生成させている点にある。

実際には C_{15} 炭化水素より発してガンマ・オキソツワブキ酸エチルとの低温でのグリニャー反応、ピペリジンで被毒化したラネーニッケルでの半還元反応、ピリジン・オキシ塩化リンによる脱水転位反応の3工程を経て最後にアルミナ柱クロマトグラフィー精製によりビタミンA酸エチルエステルに導き、これをケン化してビタミンA酸の結晶体を得ている。以上の各反応についてそれぞれの中間体の構造を精製方法とあわせて詳述している。

またエチニル・ベータ・ヨノールより発してガンマ・オキソツワブキ酸エチルとのグリニャー反応、ホワイトイング反応の工程を経てビタミンA様物質を得ている。この反応においてはホワイトイング反応そのものが未開拓でもあり生成物として結晶体を単離してはいないので、生物学的試験を行なって確かめている。その結果を関連づけて述べている。

論文審査の結果の要旨

ビタミンAの合成については、既に幾多の研究があるが、工業的に成立する方法は、一、二を教えるに過ぎない。その原因は中間体の合成困難、レトロ体の生成等の問題解決ができない点にある。著者の研究はこれ等の点について、或る程度の成果を挙げたものと言えよう。

ビタミンA、すなわち C_{20} 化合物を合成するに、著者は C_{15} 化合物に C_5 化合物を縮合させる方法を採用しているが、 C_5 化合物として、従来用いられていなかったオキソツワブキ酸を利用することを考案し、先ずこれを入手容易な原料より、収量、純度ともに良好な方法で製取する途を開いている。

レトロ体生成を防止するために著者は、ビタミンAのヨノン環にある二重結合と、側鎖の二重結合とをメチレン基を介在せしめることによりたちきってしまう方法を採用した。すなわちジヒドロ・ベータ・ヨノンを作り、これをアセチレンと縮合させてエチニルカルビノールとなし、その脱水によって新化合物 C_{15} 炭化水素を得ている。この間の各反応には、種々の困難が伴った模様であるが著者は、例えば脱水反応についても、類似化合物多数について、それぞれ基礎的な研究を重ね、解決を得ている。

またその途上、オキサゾリジノン系化合物の生成することを見出し、それについても根本的な追究を行ない、従来の文献の誤りを正している。

上記 C_{15} 化合物と C_5 化合物の縮合についてはグリニャー反応を利用して一応の目的を達しているが、最終生成物の収量が未だ十分ではない。その理由は、最後の脱水反応において、ビタミンAを結晶として取り出すに当たり、生成物が空気により酸化されてしまう点にあるようである。生物試験によれば相当高単位のものが存在するらしいので、この点については大量生産を行なえば解決するのもかも知れない。

以上の研究によって、入手容易な原料から、高価な助剤を用いることなくしてビタミンAを合成する方法を考案し、あわせてその間に起こる各種の反応について解明を行ない、実用上の途を開いたと言うべきものであって、学術上、工業上寄与するところがすくなくない。よってこの論文は工学博士の学位論文として価値あるものと認める。