

氏 名 堀 川 裕 志
 学位の種類 工 学 博 士
 学位記番号 論 工 博 第1094号
 学位授与の日付 昭 和 53 年 9 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 STUDIES ON ELECTROCHEMICAL TRANSFORMATIONS OF AMINO ACIDS
 (アミノ酸類の電気化学的変換に関する研究)

論文調査委員 (主 査)
 教 授 河 西 三 省 教 授 福 井 三 郎 教 授 庄 野 達 哉

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は電気化学的手法を用いた有機合成反応の研究に関するもので7章よりなっている。

本研究は電気化学反応が有する特徴に着目し、アミノ酸類を出発原料としてこれを電気化学的手法によって各種の医薬品中間体に変換することを目的としている。既ち、コルベ型電極反応をアミノ酸誘導体に適用することにより活性な中間体を得、それを用いて種々の変換反応を試みている。基礎実験によりこれら一連の反応は極めて高い選択性を有することを見出し、 α 位に酸素官能基を有するアミノ酸を経由して種々のアミノ酸誘導体を合成し得ることを示した。更にこの電気化学的手法をヘテロ環化合物に拡張し、ピロール誘導体、ピリミジン塩基の合成を行なった。これらの新知見を第1章に概説している。

第2章は本研究の基礎的実験に関するものである。モデル化合物としてのアルキル置換マロン酸モノエステルの陽極酸化をおこない、その生成物及び生成物組成を検討し、それらをジアゾ化反応及び加溶媒分解の結果と比較した結果、炭素電極を用いた場合、専らカルボカチオン経由の反応が進行し、しかも置換生成物が主として得られることを見いだした。また電極材質、溶媒、温度などの本電極反応に及ぼす要因についても検討を行なっている。

第3章では置換アシルアミノマロン酸モノエステルのアルコール中での陽極酸化による α -アルコキシアミノ酸の合成及びそれらの反応性について記述している。即ち、(i) この電極反応は転位反応、脱離反応、二量化反応等の副反応を伴うことなく高収率かつ理論電流効率をもって α -アルコキシ体のみを与えること、(ii) 得られた α -メトキシアミノ酸は臭化アンモニウムで処理することにより、 α 、 β -デヒドロアミノ酸に変換され、(iii) α -メトキシアミノ酸はメルカプタン及び反応性に富む芳香族化合物と SnCl_4 存在下反応し、それぞれ α -メルカプトアミノ酸及びフェニルグリシン型アミノ酸を与えることを見いだしている。

第4章は活性合成中間体としての α -及び β -アセトキシアミノ酸に関するものである。構造的に不安定と考えられる α -アセトキシアミノ酸を、置換アシルアミノマロン酸モノエステルを酢酸中、低温で電

解酸化することにより好収率で取得することに成功している。又、本電極反応の機構について考察を加え、この反応はN-アシルイソモニウム塩を経由していることを明らかにした。ついで得られた α -アセトキシアミノ酸の反応性を検討し、(i) 有機塩基により容易に α,β -デヒドロアミノ酸に変換されること、(ii) 中性あるいは塩基性条件下、アルコール、メルカプタン、アミン或いは活性メチレン化合物の如き求核反応剤と容易に反応して対応する α -置換アミノ酸を高収率で与えることを示している。一方、アスパラギン酸誘導体の陽極酸化により β -アセトキシアミノ酸を高収率で取得し、熱或いは塩基により β -アミノアクリル酸誘導体に容易に変換されることを示した。さらに α,β -デヒドロアミノ酸の親ジェン剤としての有効性をも実証している。

第5章は半環状N, O-アセタール並びに環状N-アシルエナミンの合成及び反応性に関するものである。N-アシルプロリン、N-アシルピペコリン酸をアルコール或いは水-THF中で電解酸化することにより、 α -アルコキシ体、 α -ヒドロキシ体を収率よく得ている。 α -アルコキシ体は更にアルコール中で電解酸化をうけ、選択的に2, 5-ジアルコキシ体に変換する。同様に α -ピロリドンカルボン酸も対応する α -アルコキシ体に導かれることを見いだした。得られたアルコキシ体及びヒドロキシ体はルイス酸存在下メルカプタン、ピリミジン塩基の如き求核反応剤と反応し、好収率で α -置換体を与えた。更にアルコキシ体は熱処理によってN-アシルエナミンに導かれる。これは室温で放置して二量体となることより通常のエナミン様の反応性が期待され、実際に α 位に求核反応剤を導入することに成功している。

第6章は2, 3-置換ピロールの電気化学的手法による合成について記述している。ピロリンカルボン酸を水-THF中で電解酸化することにより、ピロール誘導体が高収率で生成することを示した。同様にメタノール中で電解酸化を行なってもピロール誘導体が主生成物として得られることより、この電極反応は置換生成物を經由することなく、カルボカチオン生成と同時にプロトンを脱離してピロールを与えることを推定している。

第7章はピリミジン塩基の合成に関するものでアスパラギン酸誘導体を出発原料とし短工程でしかも緩和な条件下でピリミジン塩基が得られ、原料側鎖置換基の組み合わせにより、四種の経路からそれぞれ目的物が合成可能であることを示している。

論文審査の結果の要旨

アミノ酸は生体系における根本物質であり、アミノ酸より酵素反応によって生成する重要な生理活性物質が生体系には多数存在している。本論文は入手容易なアミノ酸ならびにその誘導体を出発物として、これに化学的変換を施して活性な官能基を導入し、生成した活性中間体より医薬品合成上有用と考えられる物質を取得することを意図して研究したものである。一方、電気化学的手法は例えば反応の制御が精密に行なえること、環境汚染のないこと、熱エネルギーを必要としないため不安定体の合成に適當であるなどの特性を有することから最近特に注目を集めている方法である。本研究者は第一段の変換に上述の特性を有する電気化学的手法の一つである異常コルベ型電解反応を用いれば、炭素カチオン種を発生させることが可能であることに着目し、極めて利用度の高い反応性中間体を生成させることに成功し、これより各種生理活性物質を合成しうることを示した。得られた成果の主なるものはつぎの如くである。

(1) 基礎研究としてアルキル置換マロン酸モノエステルの陽極酸化をとりあげ、置換反応が脱離・転位反応に優先して生起する事実をたしかめた。さらに生成物の分布は電解条件、例えば電極材質、溶媒、支持電解質に依存することを見だし、それに関する考察を加えた。

(2) 従来取得が極めて困難とされていた α -アルコキシおよび α -アセトキシアミノ酸の新規かつ簡便な合成法を開発することに成功した。これらのアミノ酸誘導体はアミノ酸骨格の導入に際して極めて有効な化合物であることを示した。

(3) N-アシロプロリン、N-アシルピペコリン酸より容易に半環状および環状 N-アシル-N, O-アセタール、N-アシルエナミンの導出できることを見だした。これらの物質はさらに含窒素ヘテロ環骨格を導入するための有効な反応剤であることを実証した。

(4) 2, 3-ジ置換ピロールを電気化学的に合成する新規手段を開発した。この方法はより一般的にはジヒドロ芳香族酸を芳香族酸へ電気化学的に変換しうることの可能性を示唆して意義深い。

(5) アスパラギン酸を電気化学的方法で極めて緩和な条件でピリミジンに変換しうることを見だした。この変換は生体内でアスパラギン酸が生化学的に行なう変換と密接な関連のあることを指摘した。

以上要するに本論文に収められた研究は、入手容易なアミノ酸を出発物として、種々の特長を有する電気化学的方法によって活性な合成中間体を取得し、これより付加価値の高い生理活性物質を効率よく導き得ることを見だしたもので、学術上、實際上寄与するところが少なくない。

よって、本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。