



Title	複素環アミノ酸および関連化合物の合成研究
Author(s)	桜井, 久之
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30860
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	桜井久之
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 2644 号
学位授与の日付	昭和 47 年 9 月 16 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	複素環アミノ酸および関連化合物の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 石丸 寿保
	(副査) 教授 中川 正澄 教授 芝 哲夫

論文内容の要旨

複素環の化学は、現在、有機化学の中で質的量的に最も重要な分野を占め、アルカロイド等天然化合物の研究を中心として、染料、農薬、医薬品などに関する研究がさかんに行われている。

複素環を有するアミノ酸は、自然界にも数種のものが知られており、ヒスチジンやトリプトファンなどの蛋白質構成アミノ酸として重要なものや、著しい生理活性を示すものがあって、生化学的、薬学的にも興味ある化合物である。筆者は、二三の複素環について、そのアミノ酸誘導体の合成研究を行った。

Bucherer 法またはStrecker 法により、DL- α -(5-イミダゾリル)グリシン、DL- α -(4-ピラゾリル)グリシン、DL- α -(3-ピリジル)グリシン、3-アミノ-1-メチルピロリジン-3-カルボン酸、3 (または 4) -アミノ酸 1-メチルピペリジン-3 (または 4) -カルボン酸を合成した。

抗生物質ペニシリンの母核であり、種々の半合成ペニシリンの原料として重要な、6-アミノペニシラン酸 (6-APA) ——この化合物も一種の複素環アミノ酸である——の化学的製造法について検討した。6-APA は、従来、主として微生物学的方法で生産されていたが、ペニシリンの 3 位のカルボキシル基を、非金属元素の混合酸無水物誘導体で保護することによって、イミノクロリド、イミノエテルを経て、側鎖を切断し、化学的に収率よく得られることを見出した。

次に、ペニシリンの中でも特異な抗菌作用を有し、治療薬としてひろく使用されているアンピシリン (アミノベンジルペニシリン) の合成法について検討した。その結果、D- α -フェニルグリシンのアミノ基を、二級アミンから得られるアセトアセタミドで保護し、混合酸無水物法で 6-APA と縮合させると、きわめて、収率よく、純度の高いアンピシリンの得られることがわかった。また、これに関連して、二三の新しいペニシリンの合成を試みた。

論文の審査結果の要旨

6-アミノペニシラン酸（以下6-APAと略す）は、分子中に不安定な β -ラクタム環やイオウ原子を含む一種の複素環アミノ酸で、抗生物質ペニシリンの母核であり、合成ペニシリンの鍵物質とも言うべきものであるが、1958年来酵素法により天然ペニシリンから製造されてきた。桜井君は、この6-APAを天然ペニシリンから化学的に製造する研究を行った。

即ち、ペニシリンの3位のカルボキシル基を非金属元素の混合酸無水物の形で保護し、 -40°C 前後の低温を用い、不安定な β -ラクタム環の開裂を抑えながら、6位の酸アミド結合をイミノクロリド更にイミノエーテルに替え、酸性領域の加水分解で6位のアミノ基、3位のカルボキシル基を同時に遊離させ、高収率で6-APAの結晶を得る方法を見出した。カルボキシル基の保護基としては、特にケイ素、リンの化合物が勝れており、全く独創的な新規な知見である。

更に桜井君は、アミノベンジルペニシリン（以下アンピシリンと略す）の製造法についても研究を行った。アンピシリンはジブチドであり現在最も広く用いられている合成ペニシリンである。その合成はD- α -フェニルグリシンと6-APAとの縮合によっている。しかし原料及び目的物のアンピシリンは、共に一種のモノアミノモノカルボン酸であり性質が類似しているため、縮合収率は後の精製の難易に重大な影響がある。

桜井君は、D-フェニルグリシンのアミノ基の保護剤として β -ケト酸アミド類を選び、そのシッフ塩基を種々合成し、N、Nジ置換- β -ケト酸アミド類が最も勝れていることを見出した。

即ち、これらの保護基は、その脱着にアミノ酸のラセミ化を伴わず、又、除去条件もpH 2.5~3.0と言う極めて温和な条件でよい。ため分子内の不安定な β -ラクタム環の開裂を起さず、しかも高収率で目的物を得られることは、アンピシリン製造の工業化及びペブチド合成にとって貴重な知見を得たものである。

なお、複素環アミノ酸としてはイミダゾール核、ピラゾール核、ピリジン核、ピロリジン核、ピペリジン核等をもつアミノ酸数種をも合成し、6-APAと縮合して新規ペニシリン数種を作ったが効力としてはアンピシリンと同等または、それ以下であった。

以上、桜井君の研究は複素環アミノ酸、特に6-アミノペニシラン酸、アンピシリン等分子内に不安定な β -ラクタム環をもつペニシリンの化学の分野で困難な研究を行い、国外からも高く評価されている業績で関連分野に寄与するところが大きく、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認められる。