

Title	ペプチド合成における官能基の保護に関する研究
Author(s)	下西, 康嗣
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28856
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"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 2 】

氏名・(本籍)	下 しも	西 にし	康 やす	嗣 つぐ
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	782	号	
学位授与の日付	昭和40年9月21日			
学位授与の要件	理学研究科有機化学専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	ペプチド合成における官能基の保護に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授	金子 武夫		
	(副査) 教授	松島 祥夫	教授	中川 正澄 教授 成田 耕造

論 文 内 容 の 要 旨

近年ペプチド合成の研究は急速な進歩をとげてきたが、複雑な構造をしているポリペプチドの合成を達成するためには、アミノ酸残基に存在する官能基の保護方法の研究が最も重要であると考えられる。

ペプチドの近代的な合成法は、1932年 Bergmann と Zervas によってカルボベンゾキシ基がアミノ基に容易に導入され、しかもそれが接触還元によって安全、かつ容易に切断されることが見出された事に始まると思われる。以来、多くの人々によって官能基の保護法についての研究がなされてきたが、ペプチド合成に有効に用いられている保護基は数種に限られている。ペプチド合成における保護基は、反応中間体から最終的にペプチド分子になんらの影響も与えずに選択的に除かれるのが理想である。カルボベンゾキシ基は保護基として理想に近いものであるが、Bergmann がそれを初めて用いた当時は、接触還元以外に切断する方法が知られていなかった。そのため含硫アミノ酸のペプチド合成にはその使用が困難であったが、1936年に du Vigneaud はチオール、カルボキシル及びアミノの保護基としてのベンジル基及びカルボベンゾキシ基が液体アンモニア中金属ナトリウムによって還元的に除去されることを見出し、それらの利用によって脳下垂体後葉ホルモンであるオキシトシン及びバソプレシンの合成に成功したのである。しかしながら、これらの方法によっても S-ベンジル基と N-カルボベンゾキシ基とを選択的に除去できる方法がなかったのである。1952年になって、Ben-Ishai が無水の有機溶媒に溶かした臭化水素酸によって、S-ベンジル基も同時に含まれるペプチドから N-カルボベンゾキシ基だけを選択的に除去し得る事を見出した事は、以後のペプチド合成の発展に意義があった。近年、無水の有機溶媒に溶した塩化水素あるいは三フッ化酢酸によって温和な条件で容易に切断される第3級ブチルオキシカルボニル基及び第3級ブチルエステルが用いられるようになった。これらは接触還元によって切れないので、同じペプチド分子中に含まれるカルボベンゾ

キシ基及びベンジルエステルとは選択的に除去できる。このような発展を経て、1963年には副じん皮質刺激ホルモンACTHの全合成、更にはインシュリンのA鎖及びB鎖の合成と、それらの酸化的結合によるインシュリン活性体の合成が行なわれた。保護基に関する研究はかくの如くペプチド合成に重要なものであった。

本論文は官能基の保護法に関する研究であって、3部よりなっている。

I. アミド基の保護法に関する研究

第1部において、グルタミンの側鎖にあるアミド基の保護についての研究を述べる。グルタミンを含むペプチドの合成反応においては、そのアミノ酸残基に存するアミド基に由来する種々の副反応がおきることが知られている。これらの望ましくない副反応を抑えるためには、アミド基に適当な保護基を導入し最終段階でそれを切除する方法が考えられるが、著者はキサントール基をその保護に用いる方法を検討したところ良好な結果が得られた。この方法を利用し、2, 3のグルタミンペプチドの合成を行なった。更にグルタミンペプチドを合成する別の方法として、グルタミン酸の α -カルボキシルを

-ニトロベンジルエステル、 γ -カルボキシルをメチルエステルとすることによって、 α -エステルと γ -エステルの反応性の相違を利用して、グルタミンにみちびく方法を検討し、数種のグルタミンペプチドの合成を行なった。

II. チオール基の保護法に関する研究

第2部ではSHの保護法に関する研究を述べる。従来SHの保護にはベンジル基がもっとも一般的に用いられ、システインあるいはシスチンを含む活性ペプチドの合成が行なわれてきたが、S-ベンジル基を除去する方法としては、液体アンモニア中でのナトリウムによる還元法しかなかった。本文においては、SHの新しい保護基として

-メトキシベンジルがペプチド合成において非常に有効であることを述べる。

-メトキシベンジルを用いるペプチド合成反応は、S-ベンジルの場合と同様に容易に行なわれた。しかも、その保護基を除去するには、液体アンモニア中のナトリウム還元のみならず、三フッ化酢酸中加熱することによっても行なわれた。これらの

-メトキシベンジル基の性質を利用してオキシトシンの新合成法を確立したが、得られたペプチドのオキシトシン活性は従来の方法によって合成したものよりも良好なものであった。

III. 無水フッ化水素による種々の保護基の切断方法に関する研究

第3部では、無水フッ化水素による保護基の切断方法の新しい知見を述べる。従来ペプチド合成における保護基の切断方法として有機溶媒に溶したハロゲン化水素や三フッ化酢酸が有効に用いられてきた。無水フッ化水素は強酸であって蛋白質をよく溶かし、しかも蛋白質は可逆的に還元されることが知られていた。この特徴を利用し、種々の保護基をもったアミノ酸誘導体について調べた結果、従来のアシドリシスによる切断方法よりはるかに容易に保護基を切断することができた。特にSHの保護基であるベンジル及び第2部で述べられた

-メトキシベンジルが容易に切断され、これらはオキシトシンの新合成法として利用することができた。更にイソプロピルエステル及びイソプロピルオキシカルボニルのような第2級アルキル体は従来のアシドリシス化試剤では切断され難いものであったが、無水フッ化水素では容易に切断されることがわかった。これらの特徴を利用したペプチド合成を二、三例述べた。

論文の審査結果の要旨

下西君の論文「ペプチド合成における官能基の保護に関する研究」は3部からなっている。複雑なペプチドを合成するに当たってその成否を左右する重要な条件の一つは必要に応じて官能基の保護基を選択的に脱離し得るかどうかである。本論文は比較的作りにくいグルタミンやシステインを含むペプチドの合成法に優れた新経路を見出し、また無水フッ化水素酸による保護基の新脱離法を開発した結果をまとめたものである。

第1部はグルタミンをC末端とするペプチドの新合成法をまとめたもので、グルタミンの γ -アミドをキサントイルアミドとして保護する方法をペプチド合成に取入れ成功した。この基は鉍酸で脱離し反応の前後を通じラセミ化は伴わない。この方法によれば化学的に不安定なアミド基を遊離のまま用いるためにおこる副反応を防ぎ収率よく合成し得ることを3種のペプチドを合成して実証した。さらに γ -アミド基を最後に導入する合成経路としてグルタミン酸の α -*p*-ニトロベンジル- γ -メチルエステルを中間体とする方法、すなわち *p*-ニトロベンジルエステルは酢酸中臭化水素酸には安定、接触還元で脱離するに反しメチルエステルは安定であることを利用して最後にアミド化する方法で5種のジペプチドを収率よく合成した。

第2部はチオール基の新保護法に関するもので、従来一般にS-ベンジル誘導体が利用され、その脱離には液安中のナトリウムが用いられたが、複雑なシステインペプチドでは脱離が困難となるなど重大な欠点が認められてきた。下西君はチオール基の保護に *p*-メトキシベンジル誘導体がS-ベンジルより脱離が容易で価値あることを見出した。システインに液安中塩化物を用いて収率よく導入され、液安中のナトリウムあるいは三フッ化酢酸との加熱によって脱離し、室温で臭化水素酸に安定であって選択脱離が可能である。ついで脳下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンの合成に応用しN-カルボベンゾキシ-S-*p*-メトキシベンジルシステインから出発して *p*-ニトロフェニルエステル法で置換ノナペプチドを作りS-保護基を脱離後空気酸化して高単位のオキシトシンを合成し得た。

第3部は無水フッ化水素酸による保護基の脱離に関するもので、この試薬が三フッ化酢酸や無水臭化水素酸より作用が強くS-ベンジル及びS-*p*-メトキシベンジル共にこの試薬と室温以下短時間の処理で完全脱離することを見出し、実際にオキシトシンの合成に適用して極めて有効であった。さらにチオール基、アミノ基及びエステルなど27種の保護基について脱離反応をしらべた結果選択的脱離に有効であることを明らかにし、2、3のペプチド合成の実例を示した。

以上下西君の研究はペプチド合成における官能基の保護と選択的脱離、特に従来問題の多いチオール及びアミド基の場合について注目すべき結果を得たもので、ペプチド合成化学に寄与するところ大きい。よって本論文は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。