Osaka University Knowledge Archive

Title	チアゾリンペプチドの合成的研究
Author(s)	広津, 順弘
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29788
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

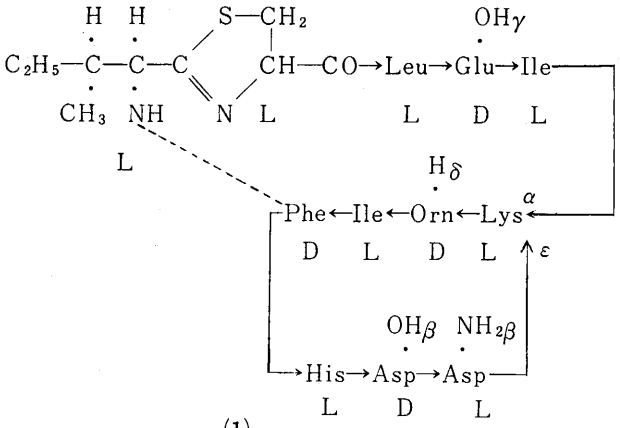
Osaka University

【28】

氏名・(本籍)	広津順弘（ひろつ よしひろ）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 1715 号
学位授与の日付	昭和44年3月28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	**チアゾリンペプチドの合成的研究**
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

論文内容の要旨

分子内にチアゾリン環をもった天然物は従来ほとんど未知であったが，最近に至り，ホタルの Luciferin, Thiostrepton および Bacitracin A などが知られてきた。そのうち Bacitracin A は Bacillus licheniformis によって産生されるペプチド抗生物質の主成分であって，1955年 Craig らによりその推定構造式が提出されたが，最近 Ressler らによって Craig らの推定構造式は(1)のように訂正された。

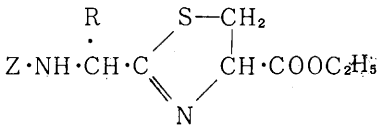


(1)

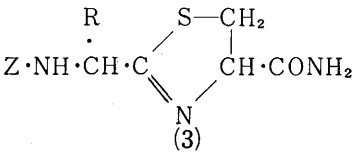
著者は Bacitracin A の構造と化学的ならびに生理的性質との関係を明らかにし，その全合成のための基礎的研究として，特に Bacitracin A の特異構造部分となっているチアゾリン環を含むペプチドの合成に関して研究を行なった。

まずチアゾリン環を合成する反応として i) アミノ酸から導びかれるイミノエーテルとシステイン誘導体との縮合反応，および ii) 有機溶媒中システインペプチドの塩化水素による脱水閉環反応を検

討し，それぞれの方法によってチアゾリンペプチドを合成することができた。第1のイミノエーテル法については，グリシン，L-アラニン，L-バリン，L-ロイシン，L-イソロイシンのそれぞれのベンジルオキシカルボニルアミノ酸アミドを作り，それらを脱水することによってニトリルにかえ，さらにそれぞれ相当するイミノエーテルに導びくことができた。次にこれらのイミノエーテルとL-システインエチルエステル塩酸塩，L-システインアミド臭化水素酸塩，またはL-システイニルL-ロイシンエチルエステル臭化水素酸塩と縮合させて，それぞれ (2a—e), (3a. b) および(4) のチアゾリンペプチドを合成した。



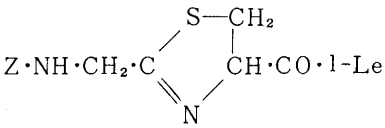
(2)



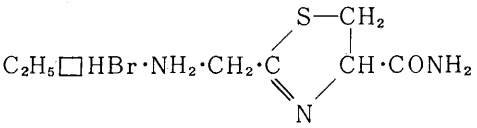
(3)

a) R=H b) R=CH_3 c) R=$(CH_3)_2CH$
d) R=$(CH_3)_2CHCH_2$ e) R=$(CH_3)(C_2H_5)CH$

a) R=H
b) R=$(CH_3)(C_2H_5)CH$



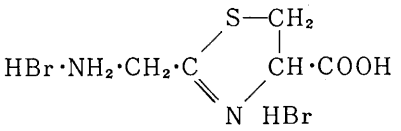
(4)



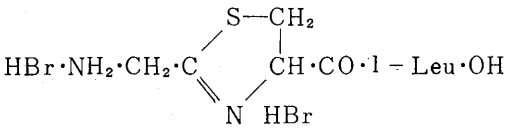
(5)

このうち (3a) のN-保護チアゾリンアミドはさらに酢酸中の臭化水素酸で保護基を脱離し，遊離アミド臭化水素酸塩 (5) に導びくことができた。

第2のシステインペプチドの塩化水素による閉環反応については，種々のベンジルオキシカルボニルアミノ酸を縮合したシステインのジおよびトリペプチドエチルエステルを合成し，これらをクロロホルム中の塩化水素で処理することによってチアゾリンペプチド (2a), (2b) および (4) を合成することができた。このようにしてえたチアゾリン誘導体はイミノエーテル法によって合成した相当する生成物と旋光度を含むすべての性質が一致した。またカルボキシル基の保護にベンジルエステル基を用いて同様の方法でベンジルオキシカルボニルチアゾリンペプチドベンジルエステルを合成し，ついで酢酸中の臭化水素酸で処理して保護基を脱離したチアゾリンペプチド(6)と(7)をえた。

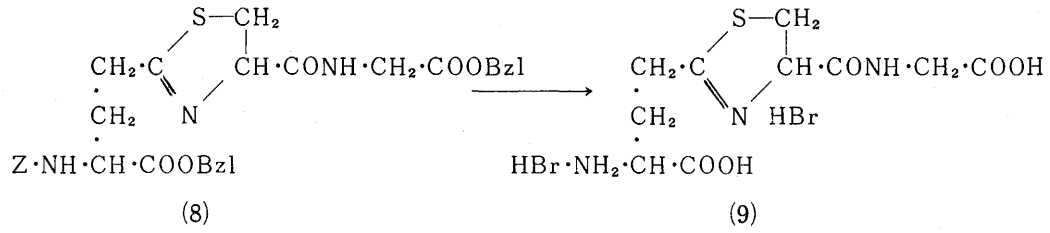


(6)



(7)

さらにGlutathioneを脱水閉環させた構造をもつチアゾリンペプチドの合成を行なった。すなわちbenzyl L-2-benzyloxycarbonylamino-4-imino ethyl ether butylate と benzyl L-cysteinyl-glycinate hydrobromide とを縮合させてチアゾリンペプチド(8)を作り，次に保護基を脱離して目的のチアゾリン(9)を合成しえた。この物質はGlutathioneからの生成が推測されていたが，いまだ結晶状にえられていなかったものである。



次に以上合成した種々のチアゾリンペプチドの構成アミノ酸残基のラセミ化または epimerization についてしらべた。

まずチアゾリン環形成にあづかるシステイン残基の光学的性質については，(2a) および (5) を塩酸で加水分解後酸化すると光学的に純粋なL-システインがえられることで明らかである。しかし (2a) を水酸化ナトリウムでの加水分解，またはエタノール中アンモニアによる酸アミド化などの塩基性処理を行なうと，そのシステイン残基は容易にかつ完全にラセミ化することがわかった。

これに対して (2b) の合成をイミノエーテル法および塩化水素法のいずれの方法によって行なっても，その分子中のアラニン残基は完全にラセミ化を受けていることが判明した。

さらに塩基性処理を経ないで合成した光学活性チアゾリンペプチドアミド (3b) の塩酸による加水分解物中のイソロイシンをしらべるとL-イソロイシンとD-アロイソロイシンの比が 50 : 50 であった。以上の結果からチアゾリン環の 2 位に結合する側鎖のアミノ酸残基は環形成と同時に完全ラセミ化をうけるという新しい事実が明らかになった。次に (2e) をエタノール中アンモニアで処理してえた (3b) と同一物質を加水分解するとL-イソロイシンとD-アロイソロイシンの比が 46 : 54 とわずかであるが，明らかにD-アロイソロイシンの生成が優先する方向に変化することがわかった。この事実は，塩基性条件下ではイソロイシンの β-不斉炭素の立体的影響によって α-不斉炭素の epimerization が進行したとして説明できる。

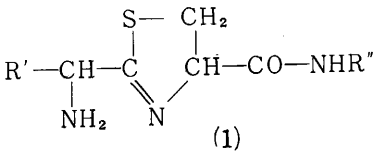
生理的活性の Bacitracin A におけるN末端イソロイシンは L-型であるが，溶液中では抗生作用の不活性化と同時にN-末端イソロイシン残基の epimerization が進行する現象が知られている。この現象は以上の実験的事実からチアゾリン環形成に伴う本質的な現象としてよく理解できることが明らかになった。

$Z = C_6H_5CH_2OCO$　　$Bzl = C_6H_5CH_2$

論文の審査結果の要旨

近年，バシトラシンAや螢ルシフェリンのように分子内にチアゾリン環を持った天然物が見出された。バシトラシンA は特異な環状構造のペプチド抗生物質であって現在 2 種構造式が提出されている。この研究はバシトラシンA の全合成に関する研究の一環としてチアゾリンを含む各種ペプチド（I）の合成を試みたものである。

チアゾリン環形成反応には，(1) アミノ酸アミドから誘導されるイミノエーテルとシステインとの縮合，および (2) システインペプチドの塩化水素による脱水閉環反応の二方法を用い詳しく検討した。



(1)

(1) 法ではアミノ酸のアミノ基の保護にカルボベンゾキシ基を用い，アミド，ニトリルを経てイミノエーテルとし，これにシステインエステル塩酸塩を縮合させて数種のチアゾリンジペプチドを合成し，さらにそのアミドも作り得た。またシステイニルジペプチドエステルを縮合させてチアゾリントリペプチドも合成した。

N末端アミノ酸がアシル基で置換されたシステインペプチドは塩化水素との処理でチアゾリンへ環化すると云われているが単離された例はない。そこでN-カルボベンゾキシアミノ酸をN末端とする各種システインペプチドエステルを合成しクロロホルムあるいは塩化メチレン中の塩化水素による環化を試み目的物を純粋に単離することに成功した。しかし第 (2) 法はN端アミノ酸の側鎖の立体的影響や溶解性の如何によって適用限界があることがわかった。さらにこれらの結果に基いてチアゾリン環化したグルタチオンの合成を試み，(1) 法によってはじめて純粋な目的物を単離し得た。ついでチアゾリンペプチドの構成アミノ酸残基の立体化学的性質をしらべた結果，環の形成に関与しているシステイン残基は酸との処理では変化ないがそのエステルのアルカリによる加水分解あるいはアミド化など塩基性の条件下では容易に完全にラセミ化し，N末端アミノ酸残基については (1)，(2) 法いづれによって合成しても環形成と同時に完全にラセミ化することが明らかになった。N端がL-イソロイシンである場合には塩基性条件下では β-不整炭素の影響でD-アロイソロイシンが多くなる方向にエピ化することがわかった。この現象はバシトラシンAにみられるN末端イソロイシン残基の異性化現象をよく説明していると考えられる。

以上広津君の論文は従来ほとんどしらべられていなかったチアゾリンペプチドの合成を詳しく研究し，非常に取扱いにくいペプチドであったが，多くの新知見を得て一般合成法を確立したものであって，理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。