



Title	Bacitracin A及びFの合成研究
Author(s)	宗像, 英輔
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30663
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

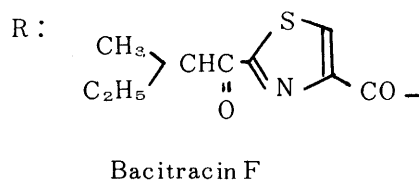
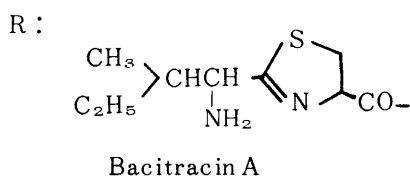
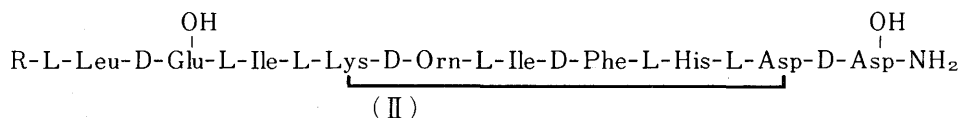
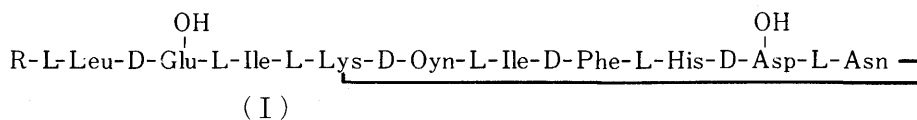
[30]

氏名・(本籍)	むね 宗	かた 像	えい 英	すけ 輔
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	2486	号	
学位授与の日付	昭和47年3月25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	Bacitracin A 及び F の合成研究			
論文審査委員	(主査) 教授	芝 哲夫		
	(副査) 教授	松島 祥夫	教授	成田 耕造 助教授 下西 康嗣

論文内容の要旨

Bacitracin A は *B. licheniformis* の産生する抗菌性 polypeptide でグラム陽性菌ならびに一部のグラム陰性菌に対して抗菌性を示すこと、又 F は A を中性ないしは塩基性の条件下に放置すると酸化的脱アミノ化反応と失活とをともなって生成する物質であることが知られている。

Bacitracin A 及び F の化学構造の研究は主として二つのグループにより1950年代から1960年代にかけて競争的になされ、ごく最近に至るまで (I)、(II) のいずれともきめかねる状態にあった。



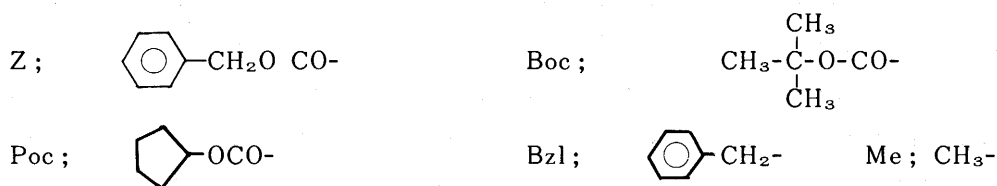
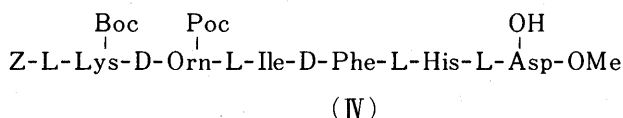
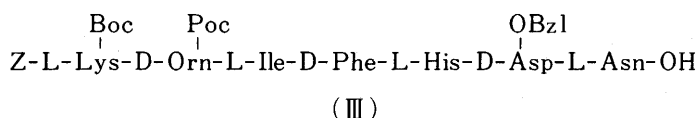
Bacitracin A 及び F の合成研究は二、三の研究者によって試みられてきたが、未だその完成をみていない。

筆者はこれらの構造を合成化学的に確定する目的で本研究を行なった。

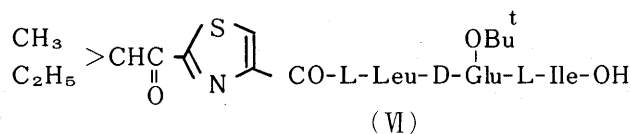
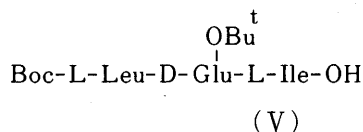
Bacitracin A 及び F は側鎖に官能基を持ったアミノ酸を多く含んだ上、各々 thiazoline 環並びに thiazole 環という比較的不安定な部分を含有しているのでその合成にあたっては種々の制約を受ける。とりわけ 7 位 ornithine 残基の δ amino 基の保護基は縮合の最終段階まで脱離されずに残留し得るものでなければならず、しかも希酸処理・接触還元・Na/NH₃ 処理・ヒドラジン処理等に十分耐え得るものでなければならない。

これらの条件を満たす保護基として、sec-alkyloxycarbonyl 基を無水弗化水素処理によって除去するという組合せを考え、種々検討を重ねた結果、cyclopentyloxycarbonyl 基が十分この目的にかなって使い得ることを見出した。

これを用いてまず環状部分に相当する次に示す peptide 誘導体 (Ⅲ), (Ⅳ) を合成した。

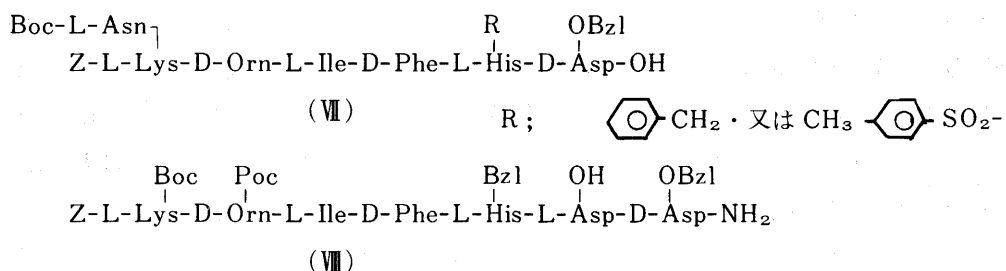


次に枝分れ部分に相当するものとして次に示す tripeptide 誘導体 (Ⅴ) を、又 bacitracin F の枝分れ部分全構造に相当するものとして thiazole 部分を含んだ (Ⅵ) を合成した。



次に (Ⅲ), (Ⅳ) より環状 peptide への誘導並びに (Ⅴ), (Ⅵ) との縮合による bacitracin F の合成を試みたが、収率・再現性の点で必ずしも満足し得る結果を得るに至らず、(Ⅲ), (Ⅳ) を用いて最終目的物を得る合成経路は適当でないことが明らかになった。

上記の結果から次の計画として、peptide fragment の組み立て方を若干変更し、次に示す peptide 誘導体 (Ⅶ), (Ⅷ) の合成を検討した。



論文の審査結果の要旨

抗菌性ペプチドとして1945年に単離された bacitracin 類の化学構造に関する研究は、E. P. Abrahamら、L. C. Craig らによって特に bacitracin A について長年にわたって行なわれたが、決定的な推定構造に達するに至らなかった。1966年に C. Ressler によって、一応信頼のおける推定構造が発表されたとはいえ、最終的にはその全合成による構造決定が待たれている。

Bacitracin A の構成アミノ酸には第3官能基を持つ複雑なアミノ酸が比較的多く含まれているばかりでなく、L-asparagine 残基を含む特殊な環状ペプチド部がその分子中に存在している。さらに化学的に不安定な thiazoline 環や、cyclol といわれる特殊な化学結合の存在が推定されている。

したがって bacitracin は化学合成的に多くの難問題を提示しているといえるが、本論文は始めてこの bacitracin 類抗生ペプチドの合成研究に本格的に取り組み、なかでも最も重要な部分を占める所定のアミノ酸配列を持つ decapeptide 誘導体の合成およびペプチド環化反応の研究を行なったものである。

宗像君の bacitracin 類ペプチドの合成計画において、特に重要な点は、予想される最終合成段階において bacitracin A における thiazolinè 部および bacitracin F における ketothiazole 部に変化を与えずに保護基の脱離を行なわせるために、7位の ornithine の δ -アミノ基の保護に cyclopentylloxycarbonyl 基を採用したことである。この保護基は無水弗化水素により容易に脱離を受ける sec-alkyloxycarbonyl 基を探索した結果、0°、60分間の処理で十分脱離される最も適当な性質を持つ保護基であることが見い出されたものである。

幾多の試行実験を重ねた後、同君はペプチド結合形成反応の組合せの順序、ペプチド環化反応の条件、histidine の N^{im} 保護の問題、合成ペプチドフラグメントの分離精製などについて貴重な成果を集積するに至った。

同君によって得られたこれら多くの知見は、かつてほとんど着手されていなかった bacitracin 類抗生ペプチドの合成研究に重要な先駆的貢献をなしたものと判断され、理学博士の学位論文に十分価するものと認められる。