



Title	保護基の選択的脱離法を用いるペプチドラクトンの合成研究：エタマイシン類似化合物の合成
Author(s)	木下, 英樹
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31868
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	木下英樹
学位の種類	理学博士
学位記番号	第4075号
学位授与の日付	昭和52年10月5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	保護基の選択的脱離法を用いるペプチドラクトンの合成研究 —エタマイシン類似化合物の合成—
論文審査委員	(主査) 教授 芝哲夫 (副査) 教授 松島祥夫 教授 乾利成 助教授 下西康嗣

論文内容の要旨

最近ペプチド性抗生物質が数多く見出され、その構造も明らかにされているが、これらの中にアミノ酸のカルボキシル基とオキシアミノ酸の水酸基との間でラクトン状に結合した構造を持つペプチドラクトンと呼ばれる一群の新しい抗生物質がある。更にこれらの大部分はアミノ基末端が複素環カルボン酸によりアシル化されている。これらのうち代表的なものは抗生物質アクチノマイシン、エタマイシン、エヒノマイシン等であるが、しかしこれらのうちで全合成が行なわれたのはアクチノマイシン、エタマイシンの二つに過ぎず、また類似化合物の合成例も極めて少ない。この様にペプチドラクトンの合成例の少ないので 1) 特異アミノ酸の合成及び分割 2) 種々の選択性を持った保護基の使い分け 3) エステル結合の生成及び単離等の問題が未解決のためであり、この種のペプチドラクトンの合成のためには新しい手法の開発が必要と考えられる。そこで以下に述べる様に新しい手法を開発し、これによってペプチドラクトンが容易に合成できる事が分かったので報告する。

ペプチド合成において、アミノ基の保護基として広く利用されている第三ブトキシカルボニル基は、98%ギ酸などの酸性条件下で容易に脱離されるが、共存する第三ブチルエステル基も同時に除去される。ところが85%ギ酸を用いると例えば、第三ブトキシカルボニルジペプチド第三ブチルエステルの場合には適当な条件下で、第三ブトキシカルボニル基のみが選択的に脱離されることが分かり、ベンジルオキシカルボニルペントペプチド第三ブチルエステルの段階的合成に適用したところ、いづれの段階も好収率で第三ブトキシカルボニル基のみが除去され、目的のペプチドを合成する事ができ、ギ酸による選択的脱離法がペプチド合成に実用的方法として利用できる事が明らかとなった。

N-ベンジルオキシカルボニルオキシアミノ酸第三ブチルエステルはペプチドラクトンのエステ

ルフラグメントのオキシアミノ酸成分として、合成の際利用価値のある出発物質と考えられるが、現在まで適當な合成法がなかったので、種々検討の結果収率よくしかも簡便な合成法を見出した。この方法はO-アシル-N-ベンジルオキシカルボニルオキシアミノ酸第三ブチルエステルを中間体とする合成法である。この際、水酸基の保護基としてアセトアセチル基を用い、このアシル基はジケテンとの反応により収率よく導入する事ができ、ヒドラジンによる脱アシル化反応では、またデヒドロアミノ酸を与える事で、ラセミ化などを伴なう事なく目的物を定量的に生成する事が分かり、アセトアセチル基は優れた水酸基の保護基である事が分かった。最初に述べたギ酸による選択的脱離法は、ペプチドラクトン合成の問題点の解決法の一つと考えられ、この方法を利用してペプチドラクトン、N-(3-ヒドロキシピコリニル)-スレオニル-D-ロイシルプロリルザルコシルアラニルアラニンスレオニンラクトンが容易に合成できる事を明らかにした。ここでの合成の特徴は最初に、ペプチド結合形成反応により環状部分を合成し、最後にN末端に3-ヒドロキシピコリン酸を導入する方法であり、環状部分の合成には1) ザルコシンとロイシンとの間での環化、2) スレオニンとD-ロイシンとの間での環化、という二通りの方法で行ない、いづれの合成経路でもそれぞれ収率45%，34%と好収率で環化できる事が分かった。次に保護基を除去した後、3-ヒドロキシピコリン酸を収率68%で導入する事ができ、ここにペプチドラクトンの一般合成法を確立する事ができた。

次にペプチドラクトンの一般合成法を更に発展させるために、エタマイシン類似化合物、N-(3-ヒドロキシピコリニル)-スレオニル-D-ロイシルプロリルザルコシルアラニルフェニルグリシンスレオニンラクトンの合成を検討した。ここで用いたフェニルグリシンは抗生物質ベルナマイシン、オステオグリシンBなどに含まれている構成アミノ酸の一つであり、ベンジルオキシカルボニル誘導体をエフェドリンを分割剤として収率よく分割した。合成中間体であるエステルフラグメント、O-(第三ブトキシカルボニルフェニルグリシル)-N-ベンジルオキシカルボニルスレオニンは可逆的にO、N-アシル転移する事を見出した。環状部分の合成はザルコシンとロイシンとの間で環化し(収率34%)、その後3-ヒドロキシピコリン酸を収率74%で導入した。この様にしてエタマイシン類似化合物を得る事ができ、一般合成法の有効性を実証する事ができた。

論文の審査結果の要旨

ペプチドラクトン抗生物質にはアクチノマイシン、エタマイシンなど生理活性ならびに化学構造の上から重要な物質が少なくない。しかしながらその合成研究は一般のペプチド抗生物質のそれに比べて遅れている。その理由はペプチドラクトンは分子内にペプチド結合とラクトン結合が共存しているという構造上の特異性にあって、その合成研究においてすぐれた選択性を持つ特別な保護基の開発が望まれていた。

本研究は、このようなペプチドラクトン系抗生物質の合成研究に資するため、種々の基礎研究の結

果、アミノ保護基の第三ブトキシカルボニル基を第三ブチルエーテルおよび第三ブチルエステル基の共存下で85%蟻酸で処理して、選択的に脱離するという新しい反応条件を見出したものである。さらにN-ベンジルオキシカルボニル-O-アシルヒドロキシアミノ酸第三ブチルエステルをヒドラジン処理して、O-アシル基を選択的に除去して、デヒドロアミノ酸の生成やラセミ化を伴うことなく、ペプチドラクトン合成の重要な出発物となり得るN-ベンジルオキシカルボニルヒドロキシアミノ酸第三ブチルエステルを合成する一般的方法を見出した。これらの結果を応用して、ラクトン結合をまず形成させた後最後にペプチド結合形成によって環化させるという合成方針に基づいて、抗生物質エタマイシン類似化合物の全合成に成功した。エタマイシンの全合成は既に米国において報告されているが、その類似化合物が独自の方法で、ここに合成されたことは、ペプチドラクトン抗生物質の構造・活性相関の考察に直接貢献するものである。

以上のように、同君の保護基の選択的脱離法の開発とこれを用いたペプチドラクトンの合成法の研究はペプチド化学に対する一つの貴重な寄与であり、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。