

氏 名	加 藤 英 雄 かとう ひでを
学位の種類	工 学 博 士
学位記番号	論 工 博 第 975 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 3 月 23 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	イソチオシアナートカルボン酸誘導体の重縮合によるポリペプチド合成に関する研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 岡 村 誠 三 教 授 東 村 敏 延 教 授 伊 勢 典 夫

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、アミノ酸をイソチオシアナートカルボン酸誘導体として活性化して重縮合するという、高分子量ポリペプチドの新しい合成法についての研究をまとめたものであって、緒言および3編9章からなっている。

第1編は緒言として、著者が活性化アミノ酸としてイソチオシアナートカルボン酸誘導体を選ぶに至った経過が記されている。

第2編は、種々のアミノ酸からN-アルコキシカルボニルチオ（チオカルボニル）アミノ酸（以下アルコキシ-CT-アミノ酸と略記）を合成し、アルコキシ-CT-アミノ酸の各種溶媒中での重縮合を検討し、アルコキシ-CT-アミノ酸がポリペプチド合成に有効なモノマーであることを明らかにしたものである。第1章では、アミノ酸と二硫化炭素とから得たジチオカルバミン酸塩にクロロ炭酸アルキルを作用させることによって、種々のアルコキシ-CT-アミノ酸が合成されることを明らかにした。これらモノマーに水中で加熱または塩基の存在で処理することにより、低分子量のポリペプチドになることが認められた。

第2章では、アルコキシ-CT-DL- α -アラニンを種々の有機溶媒中で加熱するとポリペプチドとなることを見出し、このモノマーがN-カルボキシアミノ酸無水物（アミノ酸 NCA）と同程度の重合活性を有し、その他の活性化アミノ酸に較べて重合反応性も生成ポリマーの分子量もともに大きいことを明らかにした。

第3章では、アルコキシ-CT-アミノ酸の合成および重縮合におよぼすアルコキシル基の影響を検討した。その結果、DL- α -アラニンから高分子量のポリペプチドを合成するためには、イソブトキシ基が有効であること、アルコキシ-CT-アミノ酸の分解速度がアルコキシル基の種類に依存し、重合速度がそれと平行関係にあることを明らかにした。

第3編では、これらモノマーの重縮合におよぼす反応条件の影響を検討し、反応生成物を解明することによって反応機構を明らかにしようとした。第4章では、アルコキシ-CT-アミノ酸の合成時に混入する

可能性のある物質および重縮合中に生成する物質の重縮合に与える影響を検討した。この結果、重縮合中に生成するポリペプチドおよびアルコールがこれらモノマーの重縮合を促進することが明らかになった。

第5章では、アミノ酸として DL-および L- α -アラニンを用いて、アミノ酸の光学純度の重縮合におよぼす影響を検討した。アルコキシ-CT-L- α -アラニンの合成時およびこのモノマーの加熱重合時には共にラセミ化がおこらないこと、アミノ酸の光学純度が高い程重合速度も生成ポリマーの分子量も大きいことが見出された。

第6章では、アルコキシ-CT-アミノ酸の重縮合で、反応系中にイソチオシアナート基の吸収が見られること、2-チオオキサゾリッド-5-オンが副生成物として単離されるが、これは加熱によりチアゾリッド-2, 5-ジオンに異性化することを明らかにした。これらの結果に基づいてアルコキシ-CT-アミノ酸は、イソチオシアナートカルボン酸を中間体として重縮合が進行すると推定された。

第4編では、極性基をもつ α -アミノ酸、 ω -アミノ酸などからのアルコキシ-CT-アミノ酸の合成およびそれらの重縮合の可能性が検討された。第7章では、メチオニン、スレオニン、グルタミン酸、 γ -メチル-L-グルタメート、 ϵ -Cbz-L-リジンからアルコキシ-CT-アミノ酸が合成されてポリペプチドが得られること、その他の極性基をもつアミノ酸からはこの方法でポリペプチドを得ることが困難なことが示された。

第8章では、極性基をもつアミノ酸としてメチオニンを選び、高分子量のポリ（メチオニン）を生成する条件を検討し、生成ポリマーの分子量は使用した溶媒の性質に大きく依存することが明らかにされた。

第9章では、 β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、 ϵ -アミノカプロン酸などの ω -アミノ酸から得たアルコキシ-CT-アミノ酸は、反応性は小さいが重縮合によりポリペプチドを生成し、その際中間体として対応するイソチオシアナートカルボン酸が単離されることを示した。これより第6章で推定した機構が妥当なことが確められた。

論文審査の結果の要旨

ポリペプチドの合成はタンパク質のモデル化合物の合成として、合成化学および高分子化学の分野での重要な課題であり、その合成法の発展が期待されている。本研究は、アミノ酸をイソチオシアナートカルボン酸誘導体として活性化して重縮合し、高分子量ポリペプチドを合成しようとしたものであって、得られた注目すべき成果は次のようにまとめられる。

1. アミノ酸に水酸化ナトリウムの存在下で二硫化炭素を反応させて得たジチオカルバミン酸塩に、クロロ炭酸アルキルを冷却下に反応させた後、系を酸性にすることによって、N-アルコキシカルボニルチオ（チオカルボニル）アミノ酸（以下アルコキシ-CT-アミノ酸と略記）が得られることを見出した。そして種々のアミノ酸から約25種の化合物を合成した。

2. アルコキシ-CT- α -アミノ酸は適当な有機溶媒中で加熱すると、硫化カルボニルとアルコールを脱離して重縮合により高収率でポリペプチドが得られることを明らかにした。特に、ジオキサンあるいはアセトニトリル中で加熱すると、N-カルボキシアミノ酸無水物法と同程度の高分子量のポリペプチドが得られるという結果は、新しいポリペプチドの合成法として注目される。

3. アミノ酸として L- α -アラニンを用い、アルコキシ-CT-L- α -アラニンを合成する際、およびその加熱によって重縮合する際にアミノ酸がラセミ化しないこと、アミノ酸の光学純度が高い程重合速度も生成ポリマーの分子量も大きくなることを見出した。

4. α -アミノ酸のみでなく、 β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、 ϵ -アミノカプロン酸などの ω -アミノ酸からも、重合速度は小さいがこの方法でポリペプチドが得られることを明らかにした。この結果はポリ (ω -アミノ酸) の合成法として重要である。

5. アルコキシ-CT- α -アミノ酸を低濃度で加熱すると、ポリペプチドはほとんど生成せず、チアゾリッド-2, 5-ジオンおよび 2-チオオキサゾリッド-5-オンなどが高収率で得られることを見出した。これは含硫黄 5 員環化合物の新しい合成法として興味がある。

6. アルコキシ-CT- α -アミノ酸の重縮合中にイソチオシアナート基による吸収が認められること、 ω -アミノ酸の重縮合系からはイソチオシアナートカルボン酸が単離されることなどから、5 の結果と併せてアルコキシ-CT-アミノ酸は対応するイソチオシアナートカルボン酸を中間体として重縮合が進行することが結論された。

以上要するに本論文は、アミノ酸を活性化することによるポリペプチドの新しい合成法を示すと共に、イソチオシアナートカルボン酸誘導体の反応を明らかにしたものであって、アミノ酸の反応とポリペプチドの合成を研究する上に大きな寄与をしている。したがって、学術上はもとより工業上にも寄与するところが少なくない。

よって、本論文は工学博士の学位論文として価値あるものと認める。