

氏 名	長 町 知 昭 なが まち とも あき
学 位 の 種 類	工 学 博 士
学 位 記 番 号	工 博 第 229 号
学位授与の日付	昭 和 45 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専 攻	工 学 研 究 科 合 成 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Model Reactions for the Metabolism of Thyroxine (チロキシン代謝のモデル反応)

(主 査)
論文調査委員 教 授 松 浦 輝 男 教 授 吉 田 善 一 教 授 三 枝 武 夫

論 文 内 容 の 要 旨

この論文は甲状腺ホルモンであるチロキシンの生体内代謝のモデル反応に関する研究とこれに関連して行なったチロキシン類似体の合成をまとめたもので、緒論、本編6章および総括とからなっている。

緒論においては、この研究を行なうに到った動機と研究の背景について述べている。まず生命現象追求の手段としての有機化学的研究の重要性と意義について述べ、ついでチロキシンの代謝反応を概観し、特に研究の中心となるジフェニルエーテル結合の開裂に関して反応機構の面からの研究が必要であることを指摘し、これらの観点に立った本研究の概要を記している。

第1章は従来 Lissitzky らによって行なわれたチロニンの酵素化学的な酸化によるヒドロキシ-p-ベンゾキノンとチロシン生成反応の機構に関するものである。この反応の中間体である3'-ヒドロキシチロニンのモデル化合物である3'-ヒドロキシチロプロピオン酸(HTP)を合成し、これを種々の条件下自動酸化を行なってフロレチン酸が好収率で得られることを見出した。さらにこの反応を電子スピン共鳴法を用いて詳細に追求し、HTPのセミキノンラジカルがまず生成し、オルトキノンを経てヒドロオキシ-p-ベンゾキノンとフロレチン酸に加水分解的に開裂するという機構を明らかにした。

第2章では過酸化水素の光分解によって発生させた水酸ラジカルとチロプロピオン酸の反応について述べている。この反応では予想されるように水酸化が起り上記 HTP が生成すると同時に、ジフェニルエーテル結合の開裂も起りヒドロキノンとフロレチン酸が生成することを見出した。この結果からチロキシンのジフェニルエーテル結合が開裂する代謝経路として、第1章で述べた3'-位の水酸化を経ない直接的な開裂経路が可能であることを示唆している。このような直接的なジフェニルエーテル結合開裂のモデル反応はつづく第3章から第5章においても述べられている。

すなわち第3章では、チロキシンおよびその類似体の自動酸化をジメチルスルホキシド中ト-ブトキシド存在下で行なった結果が述べられている。この条件下で3, 5位に置換基をもたないp-ヒドロキシジフェニルエーテル類は容易に酸化され、ベンゾセミキノンラジカルと対応するフェノールを与えること

を、電子スピン共鳴法および化学的方法によって確認した。さらにこの自動酸化法を2, 6-ジ-*t*-ブチルフェノールに適用し、通常の塩基性触媒による自動酸化とはちがって2, 6-ジ-*t*-ブチル-*p*-ベンゾキノンと同セミキノンが生成することを見出し、これらの反応機構に対して考察を加えている。

第4章では安定な酸素錯体を作る N,N'-imino-di-*n*-propyl-bis-(salicylidene iminato) cobalt (II) を触媒としてチロキシンおよび類似体の自動酸化を行なった結果を述べている。この条件下では、ヨウ素置換の有無にかかわらずジフェニルエーテルが開裂して対応する *p*-ベンゾキノンとフェノールを生成することを見出した。この反応に対してフェノキシラジカル中間体を含む機構を提出している。

第5章はアニソール および その誘導体をルイス酸の存在下に 光酸化を行なった 結果がまとめられている。アニソールおよびその置換体は三フッ化ホウ素の存在下光酸化すると、オルト位が選択的に水酸化されグアヤコール類を与えることを見出した。一方塩化アルミニウムの存在下アニソールを光酸化するとオルト位だけではなくパラ位にも水酸化が起る。さらにチロキシンのメチルエーテルのモデル化合物である *p*-トルオキシアニソールを三フッ化ホウ素の存在下に光酸化すると、オルト位の水酸化が起ると同時にジフェニルエーテル結合の開裂が起きることを見出した。これらの反応に対してアニソール類と三フッ化ホウ素との複合体の光励起を含む機構を提唱している。

第6章はチロキシンの生理活性と構造との関連性に関するもので、チロキシン類似体の合成について述べられている。従来その合成が不成功に終わっている3, 5-ジイソプロピル-3'-ヨード-D,L-チロニンと3, 5, 3'-トリイソプロピル-D,L-チロニンの合成に成功し、前者がチロキシン様の生理活性をもたないことから、チロキシンの活性に対して3, 5-位のヨウ素置換が重要であることを示した。

最後に総括として以上の結果をまとめている。

論文審査の結果の要旨

生体内の代謝反応の機構を明らかにするためには、生化学的研究だけではなく有機化学の立場からの研究が重要である。

本論文の著者はこのような観点から従来生化学の分野でも未知の点の多いチロキシンの代謝反応特にジフェニルエーテル結合の開裂反応に着目して、チロキシンおよびそのモデル化合物の反応を研究し、生体内反応との関連性に関して新しい知見を加え、さらにこれらの研究に派生してフェノール類の酸化反応について新しい事実を見出した。本研究によって得られた主なる成果はつぎの通りである。

生体内におけるチロキシンのジフェニルエーテル結合の開裂過程については従来3'-位が水酸化された中間体が想定されていたが、著者はこの中間体のモデル化合物となる3'-ヒドロキシチロプロピオン酸の自動酸化を電子スピン共鳴法などを用いて詳細に研究した。その結果このものからまずセミキノンジカルが生じ、オルトキノンを経てジフェニルエーテル結合が加水分解的に開裂するという機構を明らかにした。

ついで著者はチロキシンおよびその類似体の酸化反応を追求し、チロキシンの生体内におけるジフェニルエーテル開裂に対して3'-位の水酸化を経ない直接的な開裂径路が可能であることを示唆する数種のモデル反応を検討して、つぎのような新しい事実を見出した。すなわち、

(i) 過酸化水素の光分解で発生させた水酸ラジカルをチロプロピオン酸と反応させると、3'-位の水酸化が起るとともにヒドロキノンとフロレチ酸への開裂が起る。

(ii) ジメチルスルホキシド中 t-ブトキシドの存在下 p-ヒドロキシジフェニルエーテル類を自動酸化すると、ベンゾセミキノンラジカルと対応するフェノールに開裂する。この反応を簡単なフェノール置換体に拡張して、従来知られている塩基触媒存在下のフェノールの自動酸化とは異なる機構で反応が進むことを明らかにした。

(iii) チロキシンおよびその類似体をコバルト(II)錯体触媒の存在下自動酸化すると、対応する p-ベンゾキノンとフェノールに開裂する。

(iv) チロキシンのメチルエーテルのモデル化合物となる p-トルオキシアニソールを三フッ化ホウ素存在下に光酸化すると、オルト位への水酸化が起るとともにジフェニルエーテルの開裂が起る。この反応をアニソールおよびその置換体に拡張して、選択的にオルト位に水酸化が起ることを見出した。

このほか著者は3, 5-位にイソプロピル基の置換した二三のチロキシン類似体を合成し、チロキシンの生理活性と構造との関連性について新しい知見を提供している。

以上要するに本論文は、チロキシンおよびそのモデル化合物の酸化開裂反応を詳細に研究することによって、チロキシン代謝に関する今後の生化学研究に多くの示唆を与えるとともに、有機化学の面においてはフェノール類の酸化に関しても新知見を加えたもので、学術上および実際上貢献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。