Osaka University Knowledge Archive

Title	新抗生物質TUBERACTINOMYCINの化学構造に関する研究
Author(s)	若宮, 建昭
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/1447
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【14】

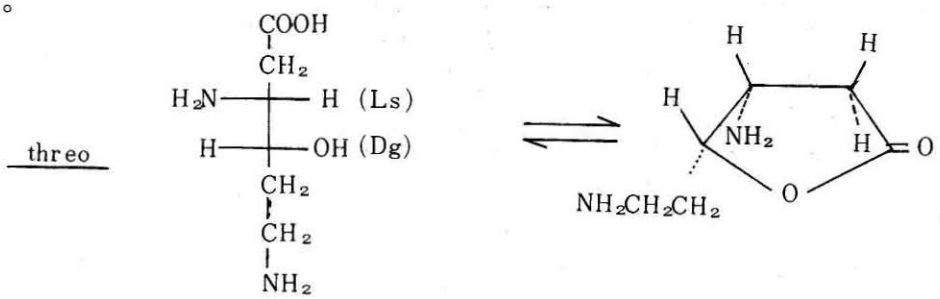
氏名・(本籍)	若宮建昭（わかみや たてあき）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 2162 号
学位授与の日付	昭和45年12月16日
学位授与の要件	理学研究科有機化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**新抗生物質Tuberactinomycinの化学構造に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 金子 武夫 (副査) 教授 松島 祥夫　教授 中川 正澄　助教授 芝 哲夫

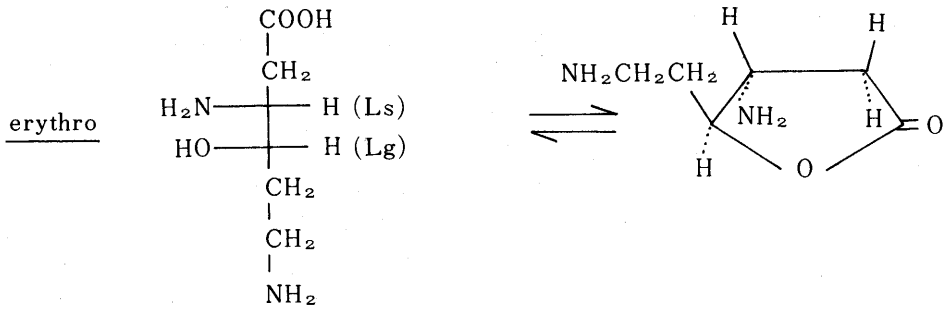
論文内容の要旨

新抗生物質Tuberactinomycin（TUM）は、永田らにより静岡県伊豆大仁町の土壌より分離された放線菌*Streptomyces griseoverticillatus var. tuberacticus*の生産する塩基性ペプチド抗生物質である。

著者は、まず最初に構成アミノ酸の検討を行なった。TUM完全加水分解物をDowex50 のカラムクロマトグラフィーによりアミノ酸分離を行なうと、セリン、α,β-diaminopropionic acid, グアニジノアミノ酸(tuberactidineとviomycidineの混合物), γ-hydroxy-β-lysine(γ-Hy-β-lys) の順に溶出してくる。このうちtuberactidineとγ-Hy-β-lysはいずれも新アミノ酸であったので、それらの構造決定を行なった。

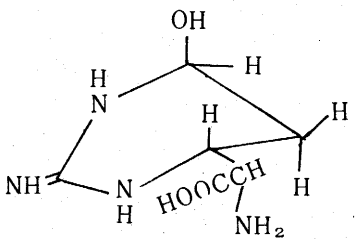
γ-Hy-β-lysは異なる方法により、二種類の異性体を得ることができ、いずれもラクトンとして単離した。それぞれの立体構造はNMRスペクトル、Hudsonのラクトン則、Klyneのラクトンセクター則などを用いて決定することができた。この結果、TUMの塩酸加水分解によりthreo-γ-hydroxy-β-lysineが得られ、濃硫酸によるN→O転位反応の条件でerythro-γ-hydroxy-β-lysineが得られることがわかった。





次にtuberactidineの単離と構造決定は次のようにして行なった。

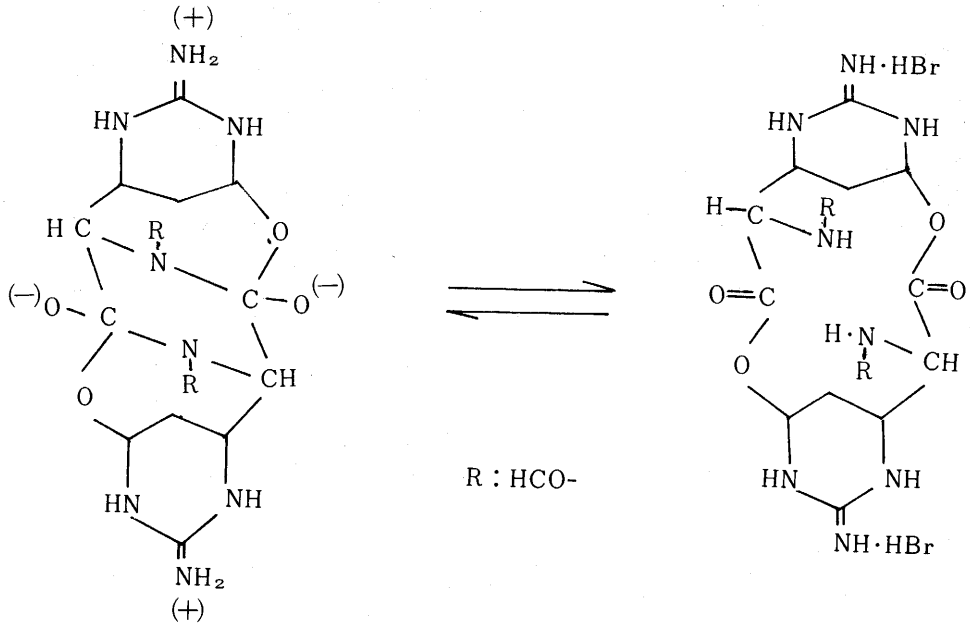
TUMの完全加水分解物をDowex 50 のカラムクロマトグラフィーを行ない、溶出液のうち坂口反応陽性のフラクションを濃縮処理して得られる、ニンヒドリン、坂口反応ともに陰性の物質（Ⅰ）を15％臭化水素酸で処理して、坂口反応陽性の物質tuberactidineと坂口反応陰性の物質viomycidineを得ることができた。tuberactidineの構造は、NMRスペクトル、質量分析、ORDなどの測定により



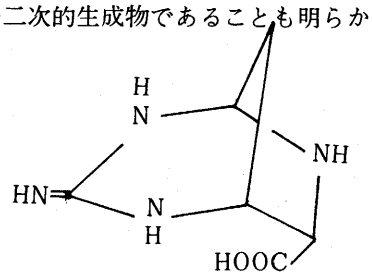
tuberactidine
＝4-hydroxy-2-iminohexahydro-6-pyrimidinyl glycine（4S, 6R, 7S）

と決定された。

さらにⅠはtuberactidineのN$^{\alpha}$-formyl誘導体のdimerであることが、NMRスペクトルおよびⅠの臭化水素酸塩のIRスペクトルより明らかにすることができた。特にIとその臭化水素酸塩との間に興味ある構造変化の存在することがわかった。



またtuberactidineがTUMと既知の抗生物質Viomycin（VM）に共通の真の構成グアニジノアミノ酸でありviomycidineはその二次的生成物であることも明らかにした。



viomycidine

さらに著者はTUMの全構造についての考察も行ない、アミノ酸配列に関する二、三の新しい知見と、viocidic acid, α、β-diaminopropionamide 生成の解明によりTUMの推定構造式を提出し、今後の全構造決定への足がかりとした。

論文の審査結果の要旨

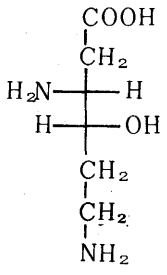
Tuberactinomycin（TUM）は静岡県大仁町の土壌から分離された放線菌の一種が生産する、結核菌に有効な、坂口反応陽性の新らしい塩基性ペプチド抗生物質で、その性質は既知であるがまだ構造決定にまで至っていないCapreomycinやViomycin(VM)に類似しており、これらと同系の抗生物質である。

若宮君はTUMの化学構造の決定に着手し、まず組成アミノ酸として2分子のL-セリン、各1分子のL-ジアミノプロピオン酸（Dapa）、新グアニジノアミノ酸、VMに存在するといわれる3-ウレイドデヒドロアラニン、および新ヒドロキシ塩基性アミノ酸を確認し、この新アミノ酸の全構造がトレオ-γ-ヒドロキシ-L-β-リジン（Ⅰ）であることを明らかにした。VMの研究において、その加水分解物からは坂口反応陰性のviomycidineおよびviocidic acidのみが単離され、坂口反応陽性のものは見出されていなかったが、今回ピリジン－ギ酸緩衝液を用いたクロマトグラフィにおけるグアニジノアミノ酸区分から$C_{14}H_{20}N_8O_6$(Ⅱ)なる結晶が得られ、これを希臭化水素酸と処理することによって坂口反応陽性の tuberactidine(Ⅲ)と命名した新グアニジノアミノ酸の単離に成功してその全構造を決定した。このものはかってJohnsonらが存在を予想したアミノ酸に一致し、これがTUMおよびVM中のグアニジノアミノ酸であって、viomycidineとviocidic acidは加水分解時の二次的生成物であることを明らかにした。(Ⅱ)の構造決定は困難したが、このものが tuberactidineから二次的に生成したそのN-ホルミル化物の二分子間ヘミラクタール構造をとっている興味ある二量体であることをつきとめた。

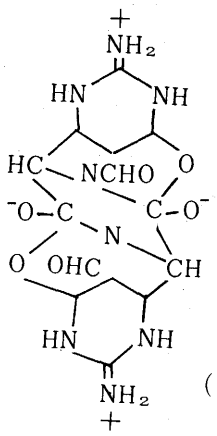
つぎに、組成アミノ酸の配列順序は唯一の末端であるN-末端が新塩基性γ-オキシアミノ酸(Ⅰ)であって、N-O転位反応の条件で処理するとラクトン化することによって容易に脱離し、新たにDapaが現れることからDapaを分枝点とする環状ペプチドと考えられ、酸化TUMではN-O転位の結果セリンが遊離することから不飽和アミノ酸のN側はセリンであると考えられ、これらの結果に基いて種々の現象を一応説明しうるTUMの推定構造式を提出した。

以上若宮君の研究はTuberactinomycinの構造研究において、その構成アミノ酸として新アミノ酸2種を発見してその全構造を明らかにするとともに、TUMの構造を推定してVMをはじめこの系の抗生物質

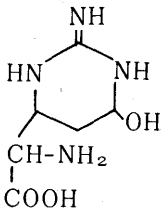
の構造解明の重要な糸口を見出したもので、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。



(Ⅰ)



(Ⅱ)



(Ⅲ)