

Title	ペプチド抗生物質ツベラクチノマイシンの合成研究
Author(s)	豊島, 正
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/2065
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	豊島正
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 3558 号
学位授与の日付	昭和 51 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	ペプチド抗生物質ツベラクチノマイシンの合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 芝 哲夫 (副査) 教授 松島 祥夫 助教授 乾 利成 助教授 下西 康嗣

論文内容の要旨

抗生物質ツベラクチノマイシン (*Tum*) の構造は芝研究室の若宮氏らにより図 1 のように決定された。さらに *Tum* N から分枝アミノ酸 γ -ヒドロキシ- β -リジンを選択的に除去した環状ペプチド部分ツベラクチナミン *N*(*Tua*N) を単離し、このものは *Corynebacterium*, *Mycobacterium* などに対して *Tum* 類と同程度の抗菌作用を示すことが明らかにされていた。

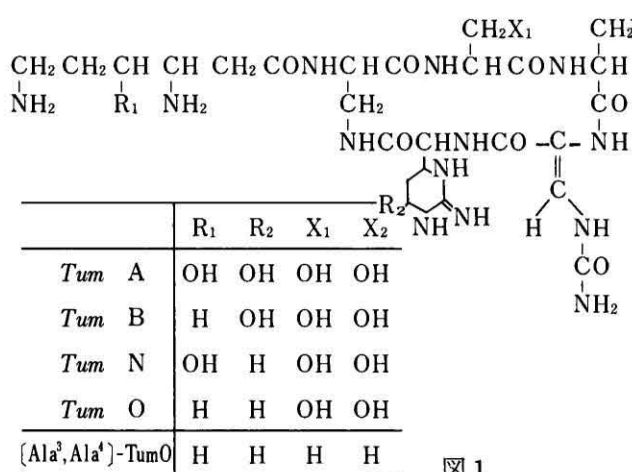


図 1

このことから、*Tum* 類の抗菌作用発現に重要な部位は環状ペプチド部分に存在すると考えられるので、そのうちどの部位が抗菌作用発現に必須であるかを明らかにし、さらに薬剤耐性獲得機構についても考察するために、私はまず環状ペプチド部分の構造類似体の合成を計画し、 X_1X_2 がそれぞれ水素に相当する $[\text{Ala}^3, \text{Ala}^4]\text{-Tum O}$ の合成を行った。これに先だち、まず 3-ウレイドデヒドロアラニン (*Uda*) を含むペプチドを合成するために予備実験として β, β -ジエ

トキシアラニン (*Dea*) を含むペプチドにおいて過剰の尿素を酸性で付加することにより *Dea* 残基を *Uda* 残基に変換できることを明らかにすることができた。 $[\text{Ala}^3, \text{Ala}^4]\text{-Tum O}$ の合成は *Dea* を含む環状ペプチドを合成した後に、上の反応を用いて *Dea* 残基を *Uda* 残基に変換し、その後分枝部分の β -リジンを導入して $[\text{Ala}^3, \text{Ala}^4]\text{-Tum O}$ に導くことができた。このものは *Tum O* よりやや弱いと同様

の 패턴の抗菌作用を示した。このことから *Tum* において 2 ケのセリン残基の水酸基は抗菌力発現には必須のものではないがその活性の強さに影響を与えるものであると結論することができた。

次に天然 *Tum* O の全合成を計画した。*Tum* O は X 線解析により構造が決定されているが、*Tum* 類は特異なアミノ酸を多く含む環状ペプチドであり、その全合成は合成的に多くの課題を提供しペプチド合成化学の上で意義のあることと考えられた。その合成方法としては [Ala³, Ala⁴]-*Tum* O の合成によって得た知見を活用し、L-アラニン残基の代わりに水酸基を t-ブチル基で保護した L-セリン残基に変えて同様の手法を適用して合成した。合成物は天然の *Tum* O とすべての点で完全に一致した。このことにより合成的にも *Tum* O の構造が確かめられた。

さらに先にも述べた *Tum* の環状ペプチド部分 *Tua* N を用いて、*Tua* N の遊離のアミノ基に種々のアシル基を導入して約 40 種の半合成 *Tum* 誘導体を合成した。再導入アシル基としては種々の脂肪酸、アミノ酸、ペプチド類などを用いた。このようにして得た半合成 *Tum* の抗菌テストの結果からは、天然の *Tum* 類に比べてはるかに強い抗菌力を有するものを得るには至らなかったが、天然の *Tum* と異った 패턴の抗菌スペクトルを示すものを得ることができた。また、導入した分枝部分の構造がわずかに異なることによりその抗菌作用に大きな変化を与え、一般的に *Mycobacterium* あるいは *Corynebacterium* に対する強い抗菌作用発現のためにはこの部分が約炭素数 6 以上の大きさ、又は塩基性であることがきわめて重要であることが明らかになった。

論文の審査結果の要旨

豊島正君の本論文の研究はペプチド抗生物質ツベラクチノマイシンについての基礎的且つ広範な合成研究、すなわち天然物からの半合成、構造類似体の全合成、天然物の全合成を完成させたものである。

ツベラクチノマイシンは 4 種の構造類似体よりなり、いずれも分枝アミノ酸部分を有する環状ヘキサペプチド構造を有する抗結核性抗生物質である。豊島君はこの種のペプチド抗生物質としては最初の合成研究を開始し、まず天然ツベラクチノマイシン N の酸処理により分枝アミノ酸部分を選択的に除去した環状部に新たに種々の脂肪酸、アミノ酸、ペプチドを導入し、約 40 種に上る半合成ツベラクチノマイシンを合成した。それらの抗菌試験の結果、生理活性発現のためには、この分枝部分に疎水性基または塩基性基の存在が必要で、鎖長も抗菌作用に大きく影響するなどの知見を得た。

次に抗菌作用と化学構造との相関々係を解明する目的で構造類似体の全合成を計画し、ペプチド合成操作に耐え得ないと思われる β -ウレイドデヒドロアラニン部分をジエトキシアラニンで置きかえた後、ペプチド合成を行い、環状ペプチド部を完成してからウレイドデヒドロアラニン残基に変換するという新工夫をこらし、且つペプチドの環状化の位置の問題に考察を加えつゝ、天然ツベラクチノマイシン O の 2 箇のセリン残基を共にアラニン残基に置換した構造類似体の合成を完成させた。このものは天然物よりやや劣るが依然として強い抗菌作用を持つことから天然物のセリン水酸基は抗菌力発現に必須ではないことが結論されたが、同時に耐性菌に対しても天然物と同等の抗菌力の失活

が見られるので、少なくとも菌の薬剤耐性機構にこれらセリン水酸基の化学変化は関与していないことも明らかにされた。

最後に類似体合成により得た結果を生かして、天然ツベラクチノマイシンOの全合成を行いこれに成功した。このことによって推定構造に間違いなかったことが立証され、長年紛糾が続いていたバイオマイシン（ツベラクチノマイシンB）の構造をめぐる問題にも終止符を打つことができた。

これを要するに、豊島君の本論文は世界に先がけて新しいタイプのペプチド抗生物質の合成研究を行いその方法を確立したもので、将来抗生物質の作用と構造との問題に少なからざる寄与をなすと思われ、理学博士の学位論文として十分価値あるものと信じる。