

Title	ペプチド抗生物質ツベラクチノマイシンおよびカプレオマイシンの構造：活性相関に関する合成的研究
Author(s)	野本, 信也
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/24461">https://hdl.handle.net/11094/24461</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	野 本 信 也
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 4 5 3 9 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 3 月 24 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ペラクチノマイシンおよびカプレオマイシンの構造—活性相関に関する合成的研究
論文審査委員	(主査) 教授 芝 哲夫 教授 池中 徳治 教授 乾 利成 助教授 下西 康嗣

論 文 内 容 の 要 旨

抗結核剤として実用化されているペプチド抗生物質は、カプレオマイシン(Cpm), バイオマイシン(Vm), ツペラクチノマイシン(Tum)の3種類である。筆者はこれらのペプチドの構造と抗菌作用の相関関係を合成的に解明する目的で、Tum分子中で抗菌力発現に最も重要と思われた $\beta$ -ウレイドデヒドロアラニン(Uda)及びグアニジノアミノ酸残基を変化させた構造類似体を合成し、これら官能基の意義を明らかにしたいと考えた。

これに先だち、最近発見されたTum群新抗生物質LL-BM547 $\beta$ を構成する新アミノ酸N<sup>6</sup>-メチル-

Cpm: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H or OH

R<sub>3</sub>= $\beta$ -Lys-NH or NH<sub>2</sub>

R<sub>4</sub>=H

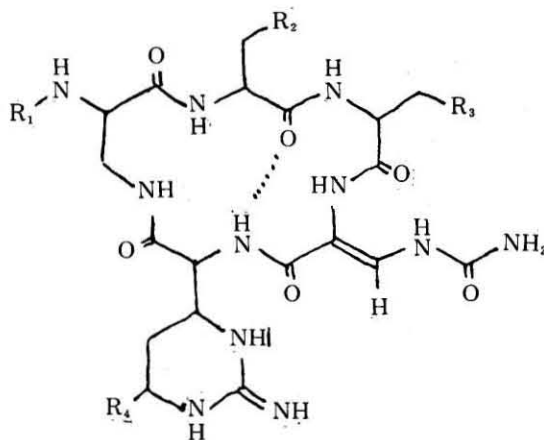
Vm(TumB): R<sub>1</sub>= $\beta$ -Lys

R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=OH

Tum: R<sub>1</sub>= $\beta$ -Lys or  $\gamma$ -hydroxy-

$\beta$ -Lys, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OH

R<sub>4</sub>=H or OH



$\beta$ -アルギニンを合成しこの種のアミノ酸の一般的合成経路を確立した。さらにこの方法を応用して抗イモチ病抗生物質プラスチジンの構成アミノ酸プラスチジン酸を初めて合成した。

次にTumのUda部分の変換に関して、筆者の見出したウレイド交換反応によりそのウレイド部分をメチルウレイド、ジメチルウレイド及びチオウレイド基で置換した化合物を調製した。それらの抗菌力を測定した結果、Uda残基は抗菌力発現に必須の要素ではないが活性を強める作用を持つことを明らかにできた。またUdaをデヒドロアラニン( $\Delta$ Ala)残基とした[ $\Delta$ Ala<sup>6</sup>]-TumOの全合成を試みた。この合成は現在進行中であるがこの研究途上これまで合成が困難であった $\Delta$ Alaペプチドの優れた新合成法を見出し、この方法によって種々の $\Delta$ Alaペプチドを合成して本法の有用性を実証した。

次にTumO分子中の環状グアニジノ基を開環した形の[Arg<sup>6</sup>]-及び[Gal<sup>6</sup>]-TumO(Gal: $\beta$ -グアニジノアラニン)を全合成し、その抗菌力を測定した結果、グアニジノ基がこの残基の $\beta$ 炭素に結合していることが抗菌力発現に必須の条件であるという貴重な知見を得た。

Cpmに関しては化学的手法及びNMRの解析により、従来のBycroft式の誤りを正し、CpmはTumと側鎖アミノ酸の結合場所が異なるという新事実を見出した。ついでCpm IA, IBの全合成によりこの構造式を確立した後、6種のCpm類似体を合成した。その結果、Udaに隣接するジアミノプロピオン酸残基の $\beta$ -アミノ基は強力な活性増加作用を持つこと、並びに側鎖アミノ酸の存在する場所は活性発現に重要な意味を持たないことなどを明らかにすることができた。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は野本信也君が抗結核剤として実用されているペプチド抗生物質ツベラクチノマイシンの構造と活性との相関関係を多くの類似体の合成から徹底的に究明し、さらに近縁の抗生物質カプレオマイシンの化学構造を全合成によって始めて確立し、活性に必要な構造部分の解明を行ったものである。

すなわち、まずツベラクチノマイシンに関しては豊富な経験と多大の努力を要する多くの類似体合成の結果、抗菌性発現に最も重要な構造因子はグアニジノ基の存在とそのペプチド骨核部分との位置関係にあることを結論することができた。同時に本抗生物質の作用機構解明の端緒となった重要な標識化合物[ $\beta$ -[<sup>14</sup>C]-ウレイドデヒドロアラニン<sup>5</sup>]-ツベラクチノマイシンOの合成、新規抗生物質LL-BM547 $\beta$ の構成アミノ酸N<sup>6</sup>-メチル-L- $\beta$ -アルギニンの合成、Hofmann分解を応用したデヒドロアラニンペプチドの新合成法の発見など多くの貴重な成果が伴った。

次に抗生物質カプレオマイシンに関する研究としてはまず従来の誤った推定構造式を訂正し、新式に従って自らその全合成を完成してその構造を確定した。続いてカプレオマイシンにおける分枝部アミノ酸の存在意義などについて類似体合成に基づく解明を行うとともに、ジ- $\beta$ -リジルカプレオマイシン II Bに見られる如く、天然物にまさる抗菌活性の合成体を見出すに至った。

以上の様に野本信也君のツベラクチノマイシンとカプレオマイシンに関する構造-活性相関についての有機化学的研究は、それ自身のすぐれた成果に止まらず、天然物化学研究における重要な新知見

を多く加えることができたものであって、理学博士の学位論文として真に価値あるものと認められる。