



Title	キノキサリン抗生物質に関する構造研究
Author(s)	東海林, 純一
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30827
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

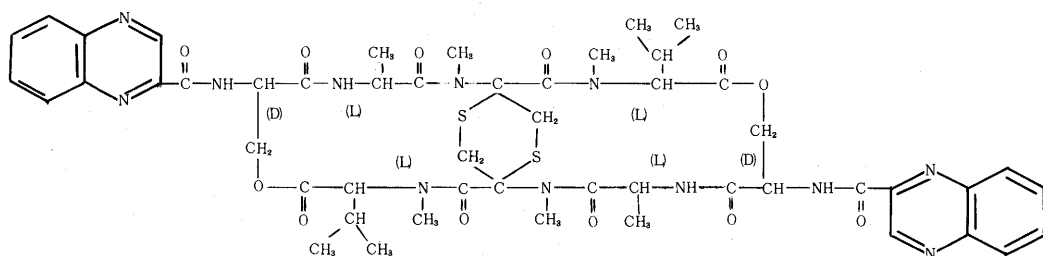
The University of Osaka

氏名・（本籍）	東 海 林 純 一
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 2 6 7 5 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 12 月 20 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	キノキサリン抗生物質に関する構造研究
論文審査委員	(主査) 教 授 芝 哲 夫
	(副査) 教 授 松 島 祥 夫 教 授 泉 美 治 教 授 成 田 耕 造

論 文 内 容 の 要 旨

キノキサリン抗生物質とは分子中にキノキサリン核を含む一連の抗生物質群に対して提唱された一般名である。本群抗生物質は、*Streptomyces aureus* 等数種の放線菌によって産生され、抗酸性菌を含むグラム陽性菌に強い抗菌性を示し、若干の抗腫瘍性及び抗ウイルス活性をも有するものである。本研究前に Quinomycin A,B,C 及び Triostin C が単離されて居り、Quinomycin A は Echinomycin と同一で、その構造は、1959年 W. Keller - Schierlein 等によって決定されて居る。

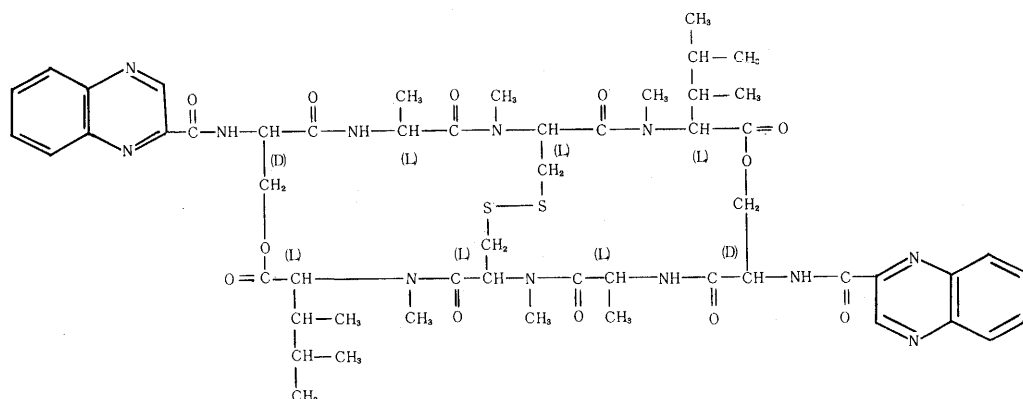
Echinomycin の構造



I. Triostin C の構造決定

Triostin C ($C_{54}H_{70}O_{12}N_{12}S_2$) は紫外線吸収スペクトル及び加水分解の成績から quinoxaline - 2 - carboxylic acid (2 モル) D - serine (2 モル) L - alanine (2 モル) N,N - dimethyl - L - cystine (1 モル) 及び、N, γ - dimethyl - L - alloisoleucine (2 モル) を含有する事が証明された。後 2 者の構造は標準品の合成により最終的に決定された。Triostin C を稀アルカリで処理するとラクトン環の開裂が起り、酸 (Alkali-treated Triostin C) を生成する。このものでは serine 残基は、dehydro alanine 残基に変化し、quinoxaline - 2 - carboxylic acid がその N 端に付いて居る事、並び

にC端アミノ酸は、N,N'-dimethylalloisoleucine である事が証明された。ラネー・ニッケルで脱硫されたTriostin C(Desithio-triostin C) はN,N' -dimethylcystine の代りに2モルのN- methylalalanineを含み、分子量はTriostin C とほぼ同等である。Desithio- triostin C の酸部分水解物から二次元ペーパークロマトグラフィーによりN-(quinoxaline - 2 -carboxyl) -serine, N-(quinoxaline - 2 -carboxyl) -seryl -alanine 等数種のペプチドが分離され、アミノ酸配列が決定された。以上の結果Triostin C の構造は下図の如く決定された。



II N,β-Dimethylleucine の配置に関する研究

(このアミノ酸は前章にはN,γ-dimethyl-L-alloisoleucine として記載されて居る。)

N,T-dimethyl-DL-isoleucine とN,T-dimethyl-DL-alloisoleucine の混合物が合成され、2種のdiastereoisomerはイオン交換樹脂クロマトグラフィーによって分離された。モデル化合物としてのN-methyl-DL-isoleucine 及びN-methyl-DL-alloisoleucine が同様に合成分離され、上記化合物と核磁気共鳴吸収、アミノ酸自動分析機に於ける溶出順序及び溶解性により比較された。この型の化合物に於てはH α ,H β 間の結合定数はisoleucine 型化合物 (erythro form) のものはalloisoleucine 型化合物 (threo form) のものよりも大きい事が理論的に期待され、モデル化合物に於て実証された。モデル化合物との、主としてこの結合定数の比較によりN,γ-dimethyl-DL-isoleucine 及びN,γ-dimethyl-DL-alloisoleucine の配位は決定され、Triostin C 由来のN-メチルアミノ酸は光学活性である点の他は、後者に一致した。このN-メチルアミノ酸は、旋光度によりL系である事が示されたので、その全配置は明らかになり、N,γ-dimethyl-L-alloisoleucine 或いはthreo-N,β-dimethyl-L-leucine と呼称されるものである。

III キノキサリン抗生物質の微量成分の単離とその構造研究

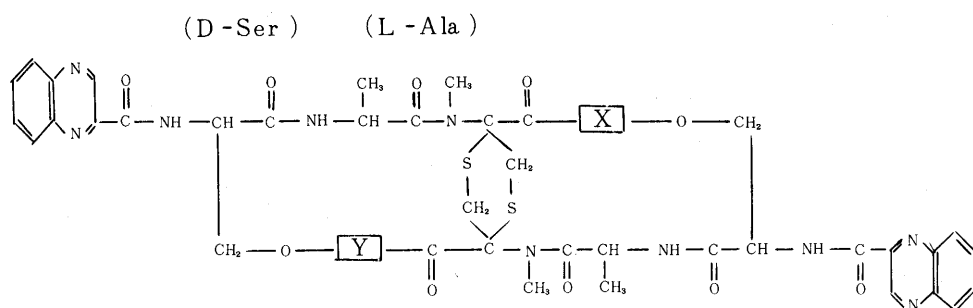
キノキサリン抗生物質の各成分の分離と検出に関して種々検討が加えられた結果、アルミナを用いる円形薄層クロマトグラフィーが工夫された。これにより、Quinomycin A,D,B,B₀,D,C 及びTriostin A,B,B₀,C が単離され、それらの単一性が確認された。

紫外線吸収スペクトル及び酸加水分解の結果、quinoxaline-2-carboxylic acid (2モル) se-

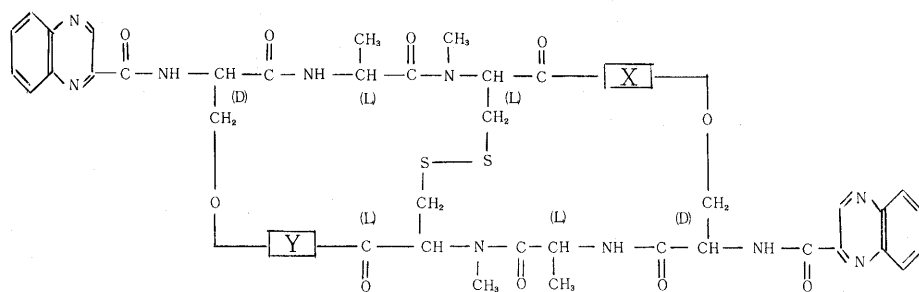
rine (2 モル) 及びalanine (2 モル)はキノキサリン抗生物質の凡ての成分に共通に存在する事が証明された。Triostin 系抗生物質の各成分には1モルのN,N'-dimethylcystine が存在し、Quinomycin 系抗生物質の各成分には1モル強の N-methylamine が見出された。このものは、

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CO}-\text{N}-\text{C}- \\ | \quad | \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{S} \end{array}$$
 の部分に由来する事がEchinomycin について報告されて居る。両系抗生物質の各成分は他に一對のN-メチルアミノ酸を含有して居り、各成分間の違いはN-methylvaline, N-methyl-alloisoleucine 及びN,γ-dimethylalloisoleucine の組合せに依るものである事が判明した。赤外線吸収スペクトルは両系抗生物質の各成分に於て極めて近似であった。

以上の成績と、先に成されて居るEchinomycin 及びTriostin C の構造研究の成績に基いて、Q-uinomycin D,B,B₀,E,C 並びにTriostin A,B,B₀ に対して次の構造式が提出された。



	X	Y
Echinomycin		
(Quinomycin A)	MeVal	MeVal
Quinomycin B ₀	MeVal	DimeAlloileu
Quinomycin C	DimeAlloileu	DimeAlloileu
Quinomycin D	MeVal	MeAlloileu
Quinomycin B	MeAlloileu	MeAlloileu
Quinomycin E	MeAlloileu	DimeAlloileu



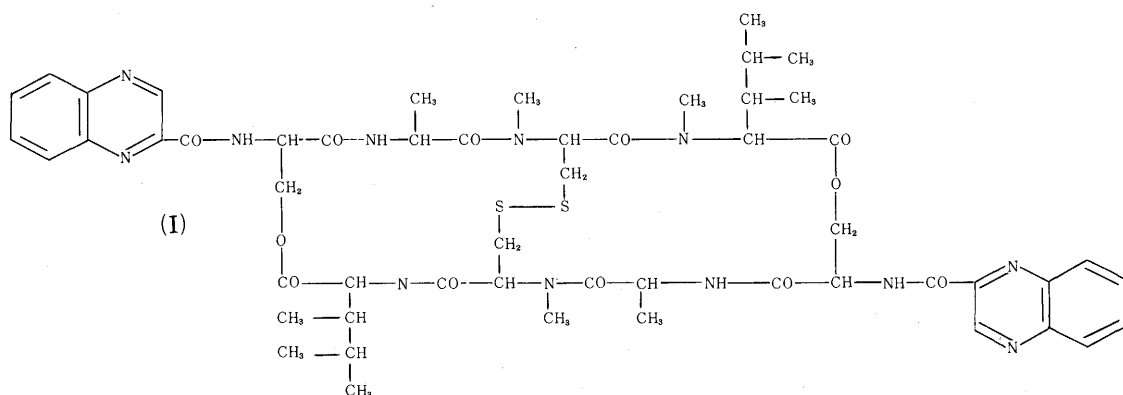
	X	Y
Triostin	MeVal	MeVal
Triostin B ₀	MeVal	DimeAlloileu
Triostin C	DimeAlloileu	DimeAlloileu
Triostin B	MeAlloileu	MeAlloileu

論文の審査結果の要旨

東海林純一君はかねてより抗生物質の分離ならびに構造決定に関して、多くの研究業績を挙げてきたが、特にキノキサリン-2-カルボン酸を含む特異なペプチド性抗生物質の構造研究をまとめて、本論文として提出したものである。

同君はまず $C_{54}H_{70}O_{12}N_{12}S_2$ の分子式を有する新抗生物質 triostin C を酸加水分解して、そのアミノ酸組成をキノキサリン-2-カルボン酸、D-セリン、L-アラニン、N,N'-ジメチル-L-シスチン、N, γ -ジメチル-L-アロイソロイシン (2:2:2:1:2) と決定した。この中 N, γ -ジメチル-L-アロイソロイシンの立体配置は NMR などの結果を特に慎重に検討して決定し、スレオ-N, β -ジメチル-L-ロイシンに相当することを明らかにした。

次にこの抗生物質は N, γ -ジメチル-L-アロイソロイシンのカルボキシル基と D-セリンの水酸基の間にラクトン結合を有する環状構造を有することを示すとともに、N,N'-ジメチルシスチンの S-S 架橋部分が存在することを過蟻酸酸化、ラネイニッケル還元によって推定した。アミノ酸結合順序は desthiotriostin C の部分加水分解物について行ない、結局 triostin C の全構造を (I) であると推定した。



本構造は既知のキノキサリン抗生物質 echinomycin, quinomycin 類のそれに似ているが、それらはすべて 1,4-ジチアン環を有しているのに対して triostin C はジスルフィド結合を含んでいる点が他に例を見ない構造である。さらに同君は triostin 類抗生物質の微量成分を円形薄層クロマトグラフィーなどの手法を用いて分離し、単離した triostin A, B, B₀ についても、その成分ならびに構造を解明した。

以上のように東海林君の研究は新しいタイプのキノキサリン抗生物質の分離ならびにその構造決定を徹底的に行なったものであり、理学博士の学位論文として十分価値ある内容を持つものであることを認める。