



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | トウメイマイシンの研究                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Author(s)    | 戸塚, 善三郎                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Citation     | 大阪大学, 1983, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/33827">https://hdl.handle.net/11094/33827</a>                                                                                                                                                                                                 |
| 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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について <a>&lt;/a&gt;</a> 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） | と<br>戸           | づか<br>塚 | ぜん<br>善 | ざぶ<br>三 | ろう<br>郎   |
| 学位の種類   | 理                | 学       | 博       | 士       |           |
| 学位記番号   | 第                | 6       | 2       | 4       | 5 号       |
| 学位授与の日付 | 昭                | 和       | 58      | 年       | 12 月 13 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  | トウメイマイシンの研究      |         |         |         |           |
| 論文審査委員  | (主査)             |         |         |         |           |
|         | 教                | 授       | 三       | 角       | 莊一        |
|         | (副査)             |         |         |         |           |
|         | 教                | 授       | 村       | 田       | 一郎        |
|         |                  |         | 教       | 授       | 芝 哲夫      |

### 論文内容の要旨

Tomaymycin (1 E) は *Streptomyces achromogenes* から単離された抗腫瘍活性をもつ抗生物質である。化学分解反応により平面構造は決定されていたが不斉炭素 C<sub>11</sub> 位の配位と ethylidene の幾何異性については不明であった。著者等は Tomaymycin およびその Z 異性体の全合成に初めて成功し、C<sub>11</sub> 位の配位と ethylidene の幾何異性を NMR スペクトルに基づいて決定した。また Tomaymycin の analogs の合成および生物活性についても報告する。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルで vicinal coupling と dihedral angle の関係を示す Karplus の規則に基づいて C<sub>11</sub> のプロトンと 10 位のプロトンとは eclips の関係にあり、C<sub>11</sub> と C<sub>11a</sub> のプロトンは直角の関係にあることがわかった。Dreiding models を組んで検討し C<sub>11</sub> 位の配位を R 配位と決定した。

ethylidene の幾何異性の決定は <sup>13</sup>C-NMR スペクトルで methyl 基の立体圧縮効果による高磁場シフトにより行った。E-Tomaymycin の C<sub>1</sub> 位の methylene は立体圧縮効果で高磁場シフトしている。C<sub>5</sub> 位の methylene は Z-Tomaymycin の方が高磁場シフトしている。この様に ethylidene の幾何異性を <sup>13</sup>C-NMR スペクトルで決定した。

Tomaymycin の全合成に初めて成功した。その合成行程で、4-O-benzylvanillic acid から 67.5 % の硝酸でニトロ化して 4-O-benzyl-6-nitrovanillic acid のみを 54% の収率で合成する方法をみつけた。また、6-nitro-4-O-(4-nitrobenzyl)vanillin から 6-nitro-4-O-(4-nitro-benzylvanillic acid への変換法を開拓した。E- と Z-4-ethylidenpoline 誘導体の選択的合成法をみつけた。これにより E-Tomaymycin と Z-Tomaymycin を各々別々に合成できた。Tomaymycin と Desmethanolated Tomaymycin の相互変換法はメタノールの付加・脱離で比較的容易に操作できる。

この変換をくりかえし行ってもC<sub>11</sub>の配位は立体選択的にR配位であった。立体的組み合わせにより選択性が生じるものと推定される。

Tomaymycinのanalogsの合成を活性部位の化学修飾により次の3つのタイプに分類した。(1) ethylidenpyrrole環の化学修飾。(2) C<sub>11</sub>位の化学修飾。(3) Benzene環の置換基の変換。(1) piperazine-2-carboxylic acid, L-proline, L-azetidinecarboxylic acid で環の大きさをかえてみると4員環が縮環した(1,4) benzodiazepineは合成できなかったが他は合成できた。その他5員環に歪みのかかった誘導体も合成した。(2) TomaymycinのC<sub>11</sub>位のmethoxy基の代りにethylthio, benzylthio, diethylamino基をもつ誘導体をそれぞれ合成した。(3) 8位の水酸基をmethoxy基に変えた。6-hydroxy-3-methoxy-2-nitrobenzoic acidから導き置換位置を変えた。

天然のE-Tomaymycinと合成したZ-Tomaymycinはほぼ同等の抗菌活性を示した。抗腫瘍活性、抗ファージ活性のあるTomaymycinのanalogsについての構造活性相関で新しい知見を得た。

## 論文審査の結果の要旨

Tomaymycinはstreptomyces achromogenesから単離された抗腫瘍活性をもつ抗生物質で、DNAと錯体を形成することによりDNA合成阻害の活性を示し、制癌剤としての開発が期待されていたものである。

戸塚君が本研究を開始する迄に、Tomaymycinはピロール環とベンゾジアゼピン環が縮環した三環性骨格のジアゼピン誘導体であることなど部分構造が明らかにされていたものの、その立体構造は全く不明であった。戸塚君はTomaymycinとその類似体およびモデル化合物の<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>CNMRスペクトルの化学シフトを詳細に比較検討し、Tomaymycinの立体構造を決定した。

L-ヒドロキシプロリンとバニリンを出発原料に選び、最新の合成法を巧みに駆使して、各段階とも非常に好収率でTomaymycinとその異性体の全合成に成功した。さらに、構造と活性の相関性を探るため、全構造を三分割し、夫々の部位の化学修飾を行った類似体を数多く合成した。

それら類似体について種々の活性検査の結果、天然のTomaymycinに匹敵する抗腫瘍活性および抗ファージ活性をもつものも見出された。すなわち、天然物より制癌活性の有効巾の広いものが見出されてその欠点を補っており、また同程度の抗ファージ活性をもつanalogも見つかっていることから、今後の研究開発に大きな指針を与えた。

これまでpyrrolobenzodiazepin系の抗生物質はTomaymycin以外にも二、三知られているが、本論文の様な系統的研究例はなく、戸塚君の研究はこの分野の発展に大きく寄与する優れた業績であって理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。