

Title	抗生物質Althiomycinの合成研究
Author(s)	稲見, 薫
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33942">https://hdl.handle.net/11094/33942</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

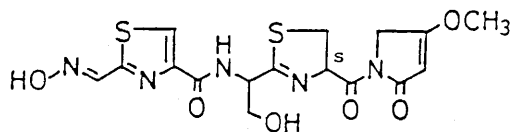
Osaka University

氏名・(本籍)	稲 見 薫
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 6 3 6 7 号
学位授与の日付	昭 和 59 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	抗生物質Althiomycinの合成研究

論文審査委員	(主査)	教 授 芝 哲 夫
	(副査)	教 授 池 中 徳 治 教 授 乾 利 成

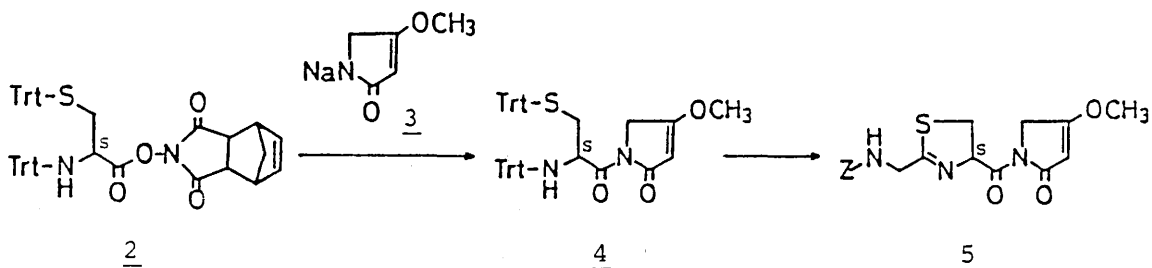
### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、分子中にチアゾール環、チアゾリン環をもつ生理活性天然物が数多く単離されており、その環構造が生理活性発現に重要な役割を果たしていると考えられている。今回私は、分子中にチアゾール環、チアゾリン環、ピロリノン環をもつ抗生物質althiomycinの合成研究を行なった。Althiomycin (1) はグラム陽性及び陰性菌に対し抗菌作用を示し生体に対する毒性は極めて低い。しかし水に不溶であるためと不安定であるために実用化されるには至っていない。そこで私はこの構造と活性との相関を調べ実用抗生物質への道を開く端緒として以下に述べる研究を行なった。まずalthiomycinの全合成のキース



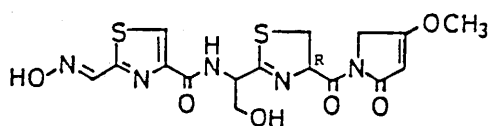
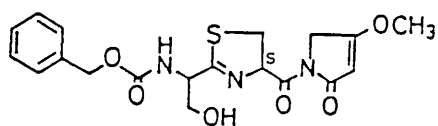
althiomycin (1)

トップであるチアゾリン-ピロリノン間のイミド結合形成の第1の方法としてチアゾリンカルボン酸アジドとジケテンとの光反応を行なった。しかしこの方法は目的物は得られるものの低収率で反応の再現性についても問題があったので、第2の方法としてD-システインのN-ヒドロキシノルボルネジカルボン酸イミドエステル2とピロリノンナトリウム塩3とを反応させる方法で行なったところ94%の収率で目的のイミド結合形成を再現性よく行なうことに成功した。4を常法通りチアゾリン誘導体5に導き、芝研究室で開発された方法でチアゾリン環のエキソの位置にヒドロキシメチル基を導入後、チアゾール部と縮合してalthiomycinを得た。合成品は天然物と抗菌活性を含むすべての点で一致し、ここに

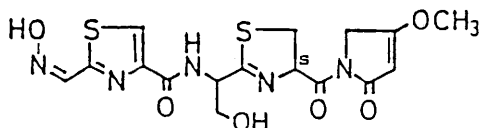


althiomycin の全合成が初めて達成され、またこの合成により 1 の構造を確定することができた。

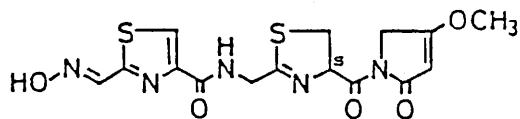
次に前述のalthiomycin の合成上の知見をもとに下図に示す 4 種の構造類縁体の合成を行ない、althiomycin の構造-活性相関に関する研究を行なった。その結果、チアゾール部、チアゾリン部、ピロリノン部 3 つの構成部分はどれも必要であり、チアゾリン環 4 位の立体配置は S 配置、アルドキシムの幾何配置は E 型であることが必須であることが明らかになった。また 6 が天然物とほぼ同等の活性を示すことより、活性発現にはヒドロキシメチル基は必要ではなく、そのつけ根の  $sp^3$  炭素による分子全体のねじれ折れ曲がり構造が必須であると結論できた。



epialthiomycin



(Z)-althiomycin



dehydroxymethylalthiomycin (6)

### 論文の審査結果の要旨

近年、チアゾールまたはチアゾリンなどの窒素およびイオウ原子を含む複素環天然有機化合物が数多く見い出されてきていて、それらが重要な生物活性と関係していることが知られている。

本研究はチアゾール、チアゾリン、ピロリノン環が分子に共有されている特異な構造を有する抗生物質アルチオマイシンの全合成を始めて完成させ、推定構造を証明すると同時に、多数のアルチオマイシン類縁体を合成して、この抗生物質の構造-活性相関を論じたものである。

まず天然アルチオマイシン全合成において、チアゾリン-ピロリノン環の間の縮合反応をチアゾリンカルボン酸アジドとジケテンとの光化学反応で試み、目的の縮合物を得たが反応収率が悪く、調製的に適しなかった。次にシステインにピロリノンナトリウム化合物を活性エステル法で結合させてからベンジルオキシカルボニルグリシンイミノエーテルと縮合させて、チアゾリン環を完成させることがで

きた。ついでこのチアゾリン環の2位エキソメチレン基にヒドロキシメチル基を導入し、ベンジルオキシカルボニル基を除去してチアゾール部を縮合させる方法によって天然アルチオマイシンの全合成に始めて成功した。合成物は天然物にすべての点で一致してその構造が確認された。

次にエピアルチオマイシン，(Z)-アルチオマイシン，デヒドロキシメチルアルチオマイシンなどの類縁体を同様に合成してその抗菌活性の測定結果から，この抗生物質の構造-活性相関を論じ，i)チアゾール，チアゾリン，ピロリノンの各複素環の存在，ii)チアゾリン環4位のS立体配置，iii)アルドキシム部分のE立体配置，iv)チアゾリン環2位の環外 $sp^3$ 炭素原子がそれぞれ活性発現に必須であることが結論された。

以上のように稲見君の研究は特異な複素環を有する新しいタイプの天然有機化合物の全合成に始めて成功したのみならず，この抗生物質の構造-活性相関に深い洞察を与えたもので，理学博士の学位論文として十分価値あるものと認められた。