

Title	糖質を素材とするアミノ配糖体抗生物質の合成研究
Author(s)	池田, 善治
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34714
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

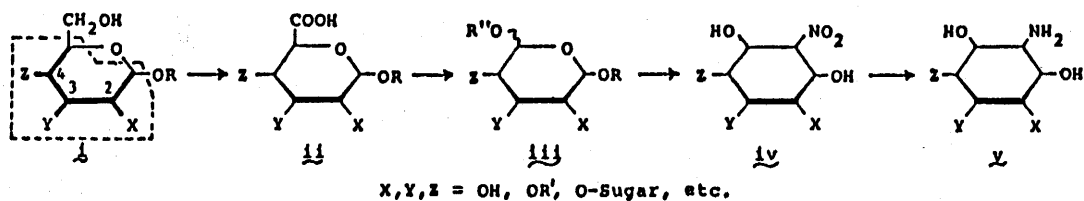
[1]

氏名・(本籍)	いけ だ よし はる 池 田 善 治
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 6 8 4 4 号
学位授与の日付	昭 和 60 年 3 月 25 日
学位授与の要件	薬学研究科 薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	糖質を素材とするアミノ配糖体抗生物質の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲
	(副査) 教授 池原 森男 教授 柘井雅一郎 教授 田村 恭光

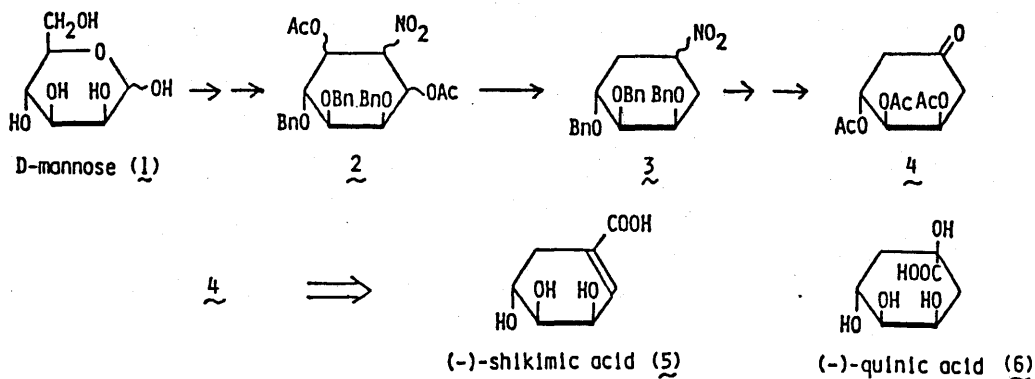
論 文 内 容 の 要 旨

アミノ配糖体抗生物質は、 β -ラクタム抗生物質とともに化学療法剤の主軸となっているが、有用な抗生物質を従来の探索法で微生物の代謝産物中から見出す確率は減少しつつある。一方、従来の抗生物質より毒性が弱く、かつ耐性菌にも有効で広い抗菌スペクトルを有する抗生物質が臨床上望まれていることから、最近では、既知抗生物質の化学修飾によって得られるアミノサイクリトールオリゴ配糖体の中から、有用な抗生物質を見出す試みが盛んに行われている。

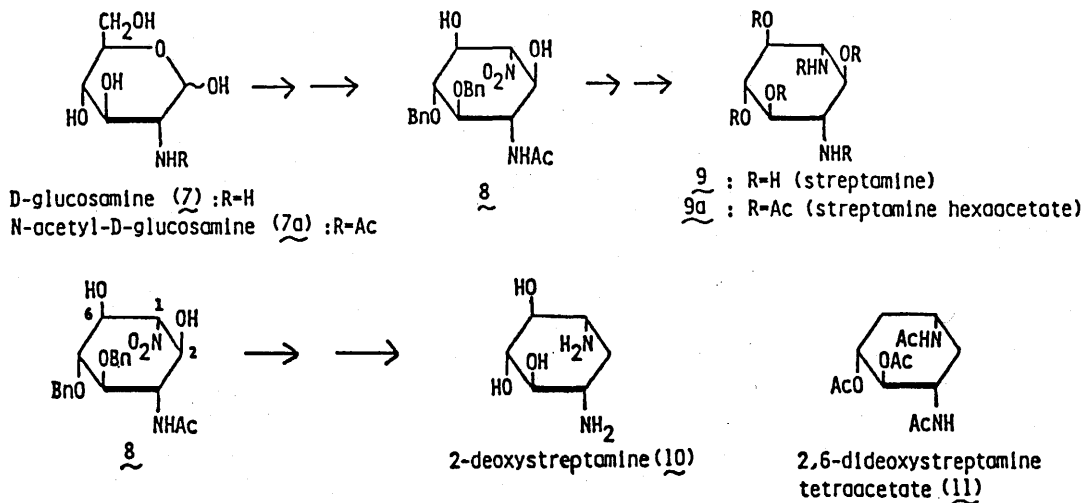
われわれの研究室では、糖質を素材として生物活性化合物の合成研究の一環として、四酢酸鉛および電極反応による酸化的脱炭酸反応を利用して、糖質(i)からウロン酸(ii)を経てサイクリトール類(v)を合成する2種の方法が見出されている。これらのサイクリトール合成法によれば、単糖類からは、その1, 5位の炭素と、2, 3, 4位の置換基をその立体配置も含めて保持した種々のサイクリトール類が得られ、また、サポニン等のオリゴ配糖体に適用すれば、その糖鎖構造を保持したサイクリトールオリゴ配糖体が合成される。



著者は、このサイクリトール合成における中間体ニトロサイクリトール(Ⅳ)におけるニトロ基のβ位アセトキシル基が、水素化ホウ素ナトリウムによって還元的に除去可能なことを見出した。そして、この反応をD-mannose (1)から得られるニトロサイクリトール誘導体(2)に適用し、ジデオキシニトロサイクリトール(3)を経て光学活性ケント体(4)を短行程で合成した。この結果、(-)-shikimic acid(5)および(-)-quinic acid(6)の形成合成に成功した。



つぎに、N-acetyl-D-glucosamine(7a)からニトロサイクリトール誘導体(8)を好収率で合成し、streptomine hexaacetate(9a)の改良合成を行った。8に、上記の方法を適用して2-deoxystreptomine(10)などのデオキシジアミノサイクリトールの合成に成功した。

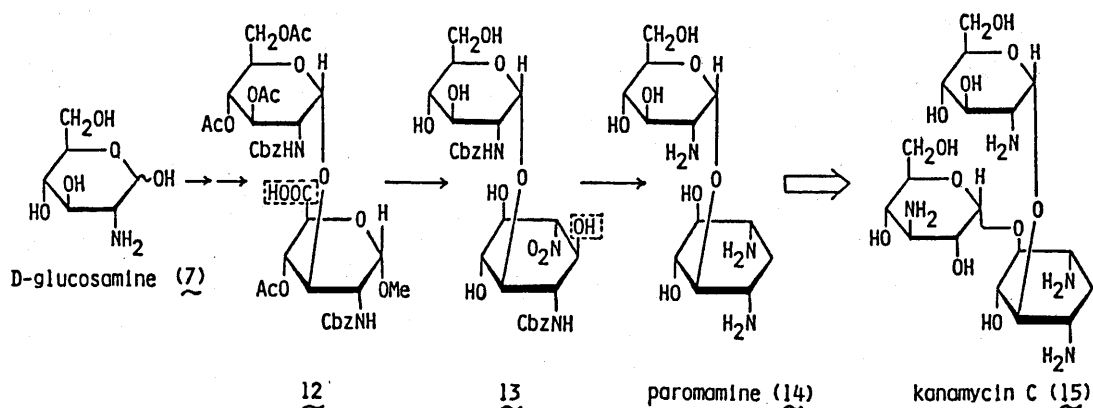


これまでkanamycin類をはじめ、種々のアミノ配糖体抗生物質の合成が行われているが、いずれの場合も、2-deoxystreptomineや抗生物質の部分加水分解物を用いた部分合成や形式合成である。

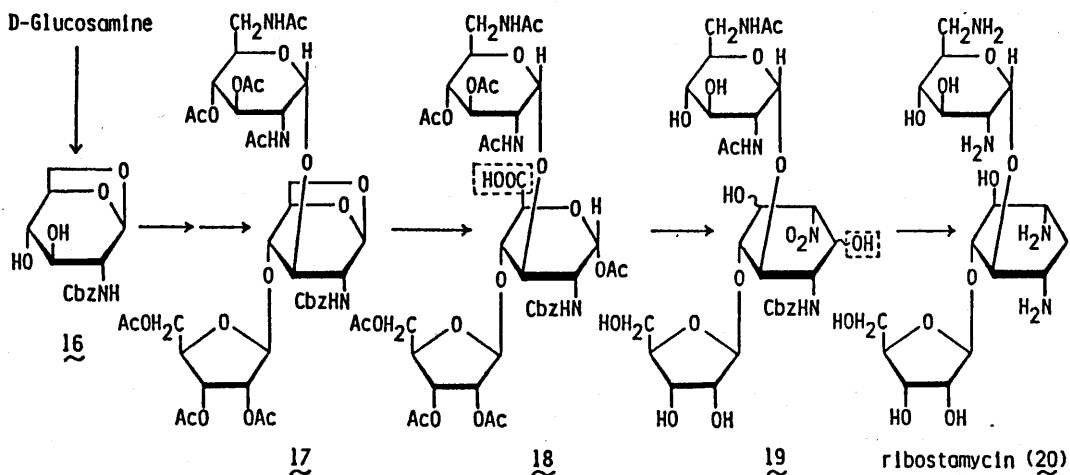
著者は、上記のデオキシジアミノサイクリトール合成をアミノオリゴ糖に適用する新しい方法によってアミノ配糖体抗生物質の合成を行った。

まず、D-glucosamine(7)をアミノウロン酸(12)に誘導し、ニトロサイクリトール配糖体(13)を経てpara-

mamine(14)を合成することに成功した。14は、すでにkanamycin C (15)などのアミノ配糖体抗生物質に誘導されている。



つぎに、D-glucosamine(7)から誘導される1,6-アンヒドロ糖(16)の選択的glycosidationによりアミノトリサッカライド(17)を得、さらに、アミノウロン酸(18)に導いた後、18から19を経て臨床的にも重要なribostamycin(20)の合成に成功した。



著者が行ったアミノ配糖体抗生物質の合成法では、ニトロサイクリトール配糖体(13や19)合成の段階で目的とするscyllo型のほかに、異性体(myo, muco)が副生する。この点は著者の方法の不利な点であるが、視点をかえれば、非天然型サイクリトール構造をもったアミノ配糖体の合成が可能となるので、それらの物質の生物活性に興味もたれる。

論文の審査結果の要旨

アミノ配糖体抗生物質は、β-ラクタム系抗生物質などとともに化学療法剤の軸となっている。し

かし、種々の副作用などから、その改良が望まれている。

本論文では、アミノ配糖体抗生物質の新規合成法と、化学的改良法の開発を指向し、四酢酸鉛および電極酸化を鍵反応とした糖質からウロン酸を経るアミノ配糖体抗生物質の新規合成法の開発に成功している。そして、枝鎖サイクリトールやデオキシアミノサイクリトールの合成と、カナマイシンCやリボスタマイシンなど、重要なアミノ配糖体抗生物質の新規合成に成功し、さらに、これらの合成法がアミノ配糖体の化学的改良法として応用可能なことを示している。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として、充分価値あるものと認められる。