The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	抗生物質トリオスチンおよびその関連化合物の合成研究
Author(s)	新, 優
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34737
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

【15】

氏名・（本籍）	新（しん）　優（まさる）
学位の種類	理　学　博　士
学位記番号	第　6556　号
学位授与の日付	昭和59年6月11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	**抗生物質トリオスチンおよびその関連化合物の合成研究**
論文審査委員	（主査） 教授　芝　哲夫 （副査） 教授　小田　雅司　教授　乾　利成　教授　京極　好正

論文内容の要旨

トリオスチンは，放線菌によって産生される抗菌性と抗腫瘍性を示す抗生物質群の一員である。その化学構造は，ジスルフィド架橋結合を有する対称的二環状オクタデプシペプチドで，キノキザリン環，N－メチルアミノ酸，LおよびD－アミノ酸を含むものである。本研究は，この抗生物質の代表として，トリオスチンAを選び，その化学的全合成と構造の確認，溶液中での立体構造の解明，さらに，構造活性相関関係の解明を目的として行ったものである。

その結果，第1に，トリオスチンAの全合成を完成し，構造の確認を行うことが出来た。

第2に，全合成中間体のNMRスペクトルの解析から，トリオスチンAの立体構造の解明に寄与することになった。すなわち，トリオスチンAは，重クロロホルム溶液中で2種類のコンホーマーを形成していることが見出されているが，この平衡の原因がジスルフィド結合にあるのではなく，N－メチルペプチド結合の立体異性化にあることが明らかになった。この説明は，すべてのN－メチル基を欠いた誘導体，ノルトリオスチンAを合成し，そのNMRスペクトルの解析からも満足された。また，キノキザロイル基も立体異性化に重要な働きをしていることも判明した。

第3に，トリオスチンAの生物活性の発現には，キノキザロイル基，ジスルフィド結合，N－メチルペプチド結合の存在が必要であることが明らかになった。

第4に，ペプチドの化学合成に有用な多くの知見が得られた。特に，ペプチドの環化反応は高希釈溶液中で行われるため，一般に長時間を要するとされていたが，HPLC法で反応を追跡したところ，反応が比較的短時間で終了していることが判明した。また，環化縮合部位の選択には，アミノ基の反応性やラセミ化の危険性に配慮が必要であるが，予測しがたい立体障害の問題に遭遇することも多かった。

第5に，HPLC法が反応条件の設定や反応の追跡に非常に有効な分析法であった。また，類似の構造をもつトリオスチン群の各成分の分離にも有用であった。

第6に，トリオスチンA，ノルトリオスチンAおよびこれらの合成中間体が，トリオスチンAとDNAとの結合機構の解明に役立った。京極らの研究によると，トリオスチンAのコンホーマーの片方のみが，プリン塩基誘導体と結合するので，N－メチルペプチド結合の立体構造がDNAとの結合に重要であることなどが明らかになった。

論文の審査結果の要旨

本論文は放線菌の産生する抗菌性ならびに抗腫瘍性を示すキノキザリン抗生物質トリオスチンの化学合成的研究を行い，そのコンホメーションならびに生物活性発現機構の解明に重要な知見を加えたものである。

まずトリオスチンの化学構造については本研究の以前には硫黄原子を含む架橋結合に関して疑問が持たれ推定構造が確定していなかった。新君はキノキザリン環，N－メチルアミノ酸，ラクトン結合など特異な構造部分を多く含むこの環状ペプチドをいかに光学的に純粋に，且つ収率よく合成するかに腐心し，多くの合成法を検討した後に，トリオスチンAの全合成に成功して，ジスルフィド架橋結合を含む環状ペプチド構造を始めて確実にした。

次に天然トリオスチンAが重クロロホルム溶液中で2種のコンホメーションを示す原因についてN－メチルペプチド結合のシス—トランス異性化説とジスルフィド結合のキラリティ逆転説とがあり，いずれも決定的根拠を欠いていた。新君はジスルフィド結合を持たないトリオスチンA類似化合物を合成して，このものにも同様の立体異性化現象が認められることを明らかにし，前者のN－メチルペプチド結合異性化説を立證した。

さらに同君はN－メチル基を欠くトリオスチンA類似体の合成も行い，トリオスチンAの生物活性発現にはN－メチル基の存在が必須であることなどを明らかにするとともに，抗腫瘍性に関連するトリオスチンAとDNAとの結合機構をも論じた。

以上のように新君の本研究の成果はトリオスチンAという特異な化学構造と生物活性を有する環状ペプチドを有機合成的に研究して，ペプチド合成，ペプチドの核磁気共鳴，ペプチドと核酸との相互関係などの研究分野において貴重な貢献をなすものであって，理学博士の学位論文として十分価値あるものであることを認める。