

氏 名	深 見 治 一 ふか み はる かず
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	農 博 第 273 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	農 学 研 究 科 農 芸 化 学 専 攻
学位論文題目	Synthetic studies on ribostamycin and its related compounds (リボスタマイシンおよびその関連化合物の合成に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教 授 中 島 稔 教 授 山 田 秀 明 教 授 井 上 雄 三

論 文 内 容 の 要 旨

Ribostamycin は *Streptomyces ribosidificus* により生産される抗生物質で、その構造は 2-deoxystreptomine (DSTA) の C₄ 位に 2,6-diamino-2,6-dideoxy-D-glucose (2,6-AG) が α 型に、C₅ 位に D-ribose が β 型に配糖体結合している。本論文は ribostamycin およびその類縁体の合成法を詳細に検討し抗菌性を調べ、生理活性と化学構造との相関について考察した結果をとりまとめたものである。

著者はまず DSTA の 5 位に選択的に配糖体結合を生成する反応について検討し、DSTA の 5 位と、4 位または 6 位の水酸基のアセチル化の反応性の差を利用して比較的収率よく 5 位遊離水酸基をもつ DSTA 誘導体を得た。そしてこの物質と 2,6-AG-Br とをクロロホルム中で炭酸銀、過塩素酸銀の存在下で縮合して、35%の収率で 5-O-(2,6AG)-DSTA 誘導体を合成し、pmr スペクトルにより α 配糖体結合していることを証明した。

つぎに ribose の 3 位にアミノ糖を導入するためのモデル実験として、neobiosamin C の合成法を検討した。Methyl- β -D-ribofuranoside を出発物質として、2,3-orthoester 中間体を経て、2,5-および 3,5-di-O-acetyl 誘導体の等量混合物を得、さらに 4 段階の反応を経て、3 位に遊離水酸基をもつ 2,5-di-O-*p*-nitrobenzoyl 誘導体を結晶として得た。その構造を pmr スペクトルにより確認した後、2,6-AG-Br と反応させ α -配糖体 (5%) と β -配糖体 (20%) を得た。

さらに目的とする ribostamycin およびその類縁体を合成するため、まず 4(6)-O-acetyl-DSTA を ribosyl chloride と反応させ 4 種類の生成物を得た。このうちの 2 種類が 5-O-ribosyl-DSTA で、他の化合物は 4 位および 6 位異体性である。この 5-O-ribosyl-DSTA をイソプロピリデン化、ついでピバロイル化して 70% の収率で 5'-O-pivaloyl 誘導体を得、これを 2,6-AG-Br と縮合させると、2,6-AG が 4 位に α -配糖体結合した化合物と、6 位に α - および β -配糖体結合した化合物との計 3 種類の縮合物を得た。そしてこのうち 4 位異性体は、その遊離塩基の pmr, IR スペクトルおよび旋光度が天縮 ribostamycin と一致し、抗菌力も同程度の活性を示した。

一方 4-O-および 6-O-ribosyl-DSTA は、それぞれイソプロピリデン化し、ついで 5'位水酸基を、4-O-異性体ではピバロイル化、6-O-異性体ではアセチル化したのち、DSTAのイソプロピリデン基を選択的に除去して、収率よく 5'-O-pyvaloyl 誘導体および 5'-O-acetyl 誘導体を合成した。ついでこれらの化合物を 2,6-AG-Br と縮合させると、前者からは 2 種類、後者からは 1 種類の生成物を得た。そしてこれらの化合物の構造は、2,6-AGが DSTAの 6 位に α -配糖体結合した化合物とその β -anomer、および 4 位に α -配糖体結合した化合物であることを確定した。

以上の如くにして合成した ribostamycin およびその類縁体は、それぞれ遊離塩基に導いた後、*E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *M. phlei* に対する抗菌力を寒天平板希釈法で測定し、生理活性と化学構造との相関について考察した。

論文審査の結果の要旨

Ribostamycin は neomycin 系列に属するアミノ配糖体抗生物質であり、広い抗菌スペクトルと低毒性のため実用化されている。Ribostamycin の合成については、neamine 誘導体と ribosyl chloride を縮合させる方法が報告されたが、著者は 2-deoxy-streptamine (DSTA) の水酸基の反応性について詳細な研究を行った後、これまでの方法とは異なる新しい経路で ribostamycin およびその類縁体を合成した。

まず DSTA の 4 位または 6 位の水酸基が、5 位の水酸基よりも容易にアセチル化されることをみつけ、この反応性の差を利用して 5 位に遊離水酸基をもつ DSTA 誘導体を収率よく合成した。この反応性の差は配糖体合成反応においても一般的にみられ、この場合は 6 位 \geq 4 位 $>$ 5 位の順に反応性が低下することを明らかにしている。つぎに 5 位の遊離水酸基を利用して合成した 5-O-ribosyl-DSTA と 2,6-diaminoglucoyl bromide とを Koenigs-Knorr 反応で縮合させ、目的とする ribostamycin およびその類縁体を合成した。さらに 4-O-および 6-O-ribosyl-DSTA から同様な反応により新しい類縁体を合成している。そして合成した化合物は寒天平板希釈法により抗菌力を調べ、これらのアミノ配糖体では DSTA の 4 位に結合したアミノ糖が抗菌性発現に重要な役割を演じていることを明らかにした。

このように本研究は重要な抗生物質である ribostamycin の新合成法を開発し、化学構造と抗菌性との関係について新知見を得るなど、糖化学や抗生物質の分野に貢献するところが大きい。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。