

氏 名	近 藤 孝 一 こん どう こう いち
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	論 理 博 第 689 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 55 年 5 月 23 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	Analytical Studies on Macrolide Antibiotics (マクロライド系抗生物質の分析化学的研究)

論文調査委員 (主 査)
教 授 波多野博行 教 授 香月裕彦 教 授 藤永太一郎

論 文 内 容 の 要 旨

本論文では新規16員環マクロライド系抗生物質であるマリドマイシンを中心に多種類の16員環マクロライド系抗生物質について、高性能液体クロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーによる分離と同定を行った。

主論文第1部においてはマリドマイシンおよびそのアシル誘導体を中心に16員環マクロライド系抗生物質群の高性能液体クロマトグラフィーによる分離法を確立した。ペリキュラー型の吸着クロマトグラフィー用充てん剤, Corasil I をカラム固定相に用い, 溶離液としてn-ヘキサン/ジソプロピルエーテル/エタノール/水の混合溶媒系を用いた。この系において同族化合物それぞれのキャパシティー比 (k') を常に安定させるために, 溶離液が水飽和状態にならないようにその組成を工夫し, カラムを連続して使用できるようにし, きわめて再現性および分析精度の高い結果を得ることができた。これによってそれぞれのマクロライド系抗生物質群において同族化合物の化学構造と k' との関係について詳細な検討を試みた結果, マクロライド環の3位に結合している基が同一である場合, $\log k'$ と4''位における結合脂肪酸のアルキル炭素数の対数との間に良好な直線関係が成立することを見出し, 3位におけるそれぞれの基の間でこの直線は平行な関係にあることを明らかにした。

本研究におけるマリドマイシン同族化合物の高性能液体クロマトグラフィーにおいて, 未知の化合物を発見し, これについて上述の規則的な関係を適用したところ, $\log k'$ 値からこれまで天然で確認されていなかったマリドマイシンの7番目の同族化合物であることが予想され, 3位および4''位の水酸基に結合している脂肪酸がそれぞれプロピオン酸および酪酸であると推定されたのでその化合物を分取, 精製して純品を調製し, 質量分析, ガスクロマトグラフ分析などにより3-プロピオニル-4''-n-ブチリル同族化合物であることを明らかにした。本研究によって得られた新しい化合物を含めて分離同定された化合物は11種であり, その誘導体の数は22種である。

主論文第2部においては, マクロライド系抗生物質群の薄層クロマトグラフィーの定量的な取扱いを行い, 薄層プレート上で気体ヨウ素分子と定量的に反応させる方法を見いだした。すなわち薄層プレート上

での9-プロピオニルマリドマイシンとヨウ素との反応において、ヨウ素蒸気と長期間接触させることにより、スポット上に大量のヨウ素を結合させることができるがそのほとんどは揮散し易く、化学的に安定した反応生成物は9-プロピオニルマリドマイシン三沃化物であることを明らかにした。さらに9-プロピオニルマリドマイシン三沃化物の結晶を調製し、その物理化学的性質を明らかにし、X線結晶解析を行って三次元構造解析に成功した。

主論文第3部においてはマリドマイシンおよび9-プロピオニルマリドマイシンの薄層クロマトグラフィーおよびこれらマクロライド系抗生物質の溶液中におけるヨウ素との反応機構を明らかにした。本反応における溶媒の有する効果について詳細に調べたところ、無極性溶媒である四塩化炭素中では262, 425nmに吸収極大を有する1:1非イオン性電荷移動錯体が生成した。1, 2-ジクロルエタンなど中間の性質を有する溶媒中ではさらに反応が進み292, 375 nmに吸収極大を有する三沃化物が生成した。そこで1, 2-ジクロルエタンを溶媒として用いてマクロライド系抗生物質とヨウ素とを溶液中で反応させ、生成した三沃化物の375 nmにおける吸光度からそれぞれの同族化合物を精度よく定量することができた。この一連の反応について解析を試み、1, 2-ジクロルエタン中では、マクロライド系抗生物質およびヨウ素との2次反応が反応の律速段階であることを証明した。

参考論文はいずれも天然有機化合物の分離とその構造に関するものですぐれた成果をあげている。

論文審査の結果の要旨

マクロライド系抗生物質とはマクロサイクリックラクトン構造を有する抗生物質の総称である。その作用機序は細菌の蛋白質合成阻害であると言われており、グラム陽性菌群、陰性球菌に対して強力な抗菌作用を有する化合物であることが知られている。

本研究では新規16員環マクロライド系抗生物質であるマリドマイシンを中心に多種類の16員環マクロライド系抗生物質について、高性能液体クロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーによる分離と同定を行った。これらのマクロライド系抗生物質はマクロライド環の構造がきわめて類似しており、それぞれにおいて結合脂肪酸の異なる数多くの同族化合物が存在しており、分子量は800~900でかなり大きいものがあり、その化学構造と生物活性との関係を明らかにするためには、それらの相互の分離と同定が不可欠であり、またそれらを実際に応用するための新規化合物の発見、同定、生産の立場からは非常に高度な分離ならびに定量方法の確立が強く要望されていたものである。

主論文第1部においてはマリドマイシンおよびそのアシル誘導体を中心に16員環マクロライド系抗生物質群の高性能液体クロマトグラフィーによる分離法を確立したものである。すなわちそれぞれのマクロライド系抗生物質群において同族化合物の化学構造と k' との関係について詳細な検討を試み、マクロライド環の3位に結合している基が同一である場合、 $\log k'$ と4''位における結合脂肪酸のアルキル炭素数の対数との間に良好な直線関係が成立することを見出し、3位におけるそれぞれの基の間でこの直線は平行な関係にあることを明らかにしている。この関係はこれら一連の化合物のクロマトグラフ的挙動と化学構造、ひいては物理化学的性質、医学的性質、例えば溶解性、抗菌性、毒性などの存在の関係を示すものとして極めて重要な意義を有するものである。

申請者はまたこの規則的な関係を適用してこれまで天然で確認されていなかったマリドマイシンの7番目の同族化合物で、3位および4'位の水酸基に結合している脂肪酸がそれぞれプロピオン酸および酪酸である新規なマリドマイシン同族化合物を発見している。本研究によって得られた新しい化合物を含めて分離同定された化合物は11種であり、その誘導体の数は22種にもものぼっている。

主論第2部においては、マクロライド系抗生物質群の薄層クロマトグラフィーの定量的な取扱いを行い、その有用性を明らかにしたものである。すなわち定量的に反応したヨウ素はセリウムーヒ素法による微量ヨウ素の自動分析のシステムを組み立てて測定した。このヨウ素測定は微量のヨウ素を精度よく迅速に定量する方法として有用であり、ヨウ素の定量的な取扱いを必要とする他の研究領域においても有効な測定手段となりうる。この方法において薄層プレート上で化学的に安定した反応生成物は9-プロピオニルマリドマイシン三沃化物であることを明らかにしている。さらに9-プロピオニルマリドマイシン三沃化物の結晶を調製し、その物理化学的性質を明らかにし、X線結晶解析を行って三次元構造解析に成功している。これは16員環マクロライド系抗生物質においてその三次元構造解析を行った初めての例である。

主論文第3部においてはマリドマイシンおよび9-プロピオニルマリドマイシンの薄層クロマトグラフィーおよびこれらマクロライド系抗生物質の溶液中におけるヨウ素との反応機構を明らかにしたものである。これは本法の分析化学への有能性を明らかにしたものであって、本論文の結果はマクロライド系抗生物質群や他の3級アミンを有する化合物に広く応用することができ、とくにヨウ素との反応における各種溶媒の影響については、その分析化学的研究に対して貴重な情報となりうるものである。

以上のように本論文は複雑な構造を有する抗生物質の多数の誘導体について高速液体クロマトグラフィーを用いて高性能な分離に成功し新しい化合物を発見し、その構造解析にも成功し、一方実用的な薄層クロマトグラフィーの定量化にも成功したもので、分析化学的にすぐれた成果であることはもちろん参考文献における成果も含めて生物化学やその応用分野に貢献するところ多大である。よって理学博士の学位論文として価値あるものと認める。