

氏名・(本籍)	佐々木 和也
学位の種類	理学博士
学位記番号	理博第67号
学位授与年月日	昭和40年4月28日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
最終学歴	昭和34年3月 東北大学理学部卒業
学位論文題目	セルビカルシンの化学構造
論文審査委員	(主査) 教授 中西香爾 教授 野副鉄男 教授 北原喜男

論文目次

- 第1章 緒論
- 第2章 セルビカルシンの抽出と精製
- 第3章 セルビカルシンの物理的, 並びに化学的諸性質について
- 第4章 セルビカルシンの α , β -エポキシケトン側鎖の構造
- 第5章 セルビカルシンのA環とB環の構造
- 第6章 セルビカルシンのC環の構造
- 第7章 セルビカルシンの構造
- 第8章 実験の部

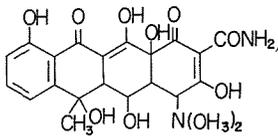
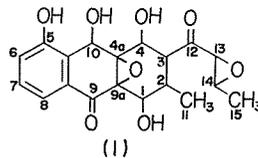
論 文 内 容 要 旨

第 1 章 緒 論

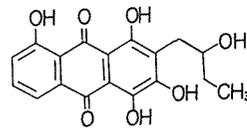
セルビカルシンは秋田県男鹿半島で採取した土壌より分離した放線菌ストレプトミセス・オガエンシス (*Streptomyces ogaensis*) の培養液より抽出単離された新抗生物質で、バクテリア、抗酸性菌、カビ、真菌、酵母等に対しては活性を有せず、動物の移植性腫瘍に対して活性を有する点特徴的である。

セルビカルシンはテラマイシンやβ-ロドマイシノンとその構造において類似性を有するが、生物活性の面で、大きな相違がみられるところが興味ある所であつて、本研究は物質の化学構造と生物活性の関係についての基礎的問題に貢献出来るものとする。

著者はセルビカルシンの化学構造の決定を目的として研究を行つた結果、セルビカルシンが1の



テラマイシン



β-ロドマイシノン

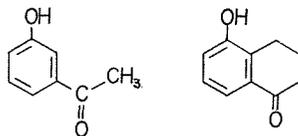
ような構造を有することを明らかにした。

第 2 章 セルビカルシンの抽出と精製

土壌より分離せる放線菌ストレプトミセス・オガエンシスを一定の組成の培養基を用いて jar fermenter で 28℃, 90 時間培養を行う。培養終了後その濾液を酢酸エチルで抽出し、抽出物をアルミナの柱クロマトグラフにかけて、80%アセトン水で溶出する部分より粗結晶が得られる。酢酸エチル-リグロインより再結晶すると、無色針状のセルビカルシンが得られる。収量は、培養液 9 リットルから、250 mg のセルビカルシンを得た。

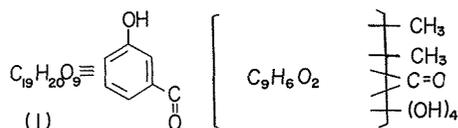
第 3 章 セルビカルシンの物理的、並びに化学的諸性質について

セルビカルシン (1), $C_{19}H_{20}O_9 \cdot \frac{1}{2} \cdot H_2O$, d. p. 203—205°, $[\alpha]_D^{26} - 59.7^\circ$ (C 1.4 % エタノール中), は pK_a 9.0 (60% エタノール中) なる弱酸性一塩基酸で, $FeCl_3$ 反応が陽性であることより, フェノール性 OH 基が一個存在する。(1) の pK_a が *m*-ハイドロキシアセトフェノンの pK_a 9.19 に近い値をとり, 又 (1) の紫外 (U. V.) スペクトル $\lambda_{max}^{E to H}$ 227, 264, 323 m μ ($\log \epsilon$ 4.15, 3.89, 3.56) は 5-ハイドロキシテトラロンの UV 吸収に相当する。

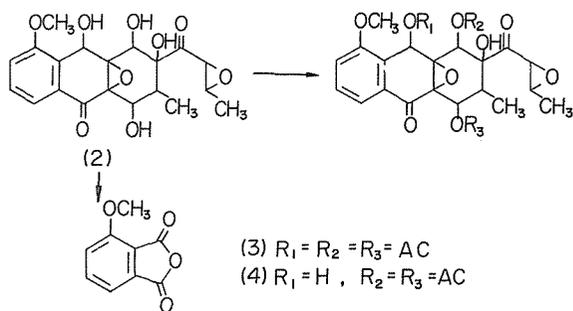


m-ハイドロキシアセトフェノン (pK_a 9.19) 5-ハイドロキシテトラロン

Kuhn-Roth 法により、2個のC—CH₃基が定量され、これは後述するN.M.R.スペクトルの結晶と一致する。赤外(IR)吸収スペクトルで、 ν^{KBr} 1720 cm^{-1} は孤立CO基、1685 cm^{-1} はクロモホアに關係するアリルCO基であることがわかつた。従つて、セルビカルシン(1)には次のような部分構造が存在し、又その不飽和度からベンゼン環以外に4個の環構造が存在しなければならぬ。



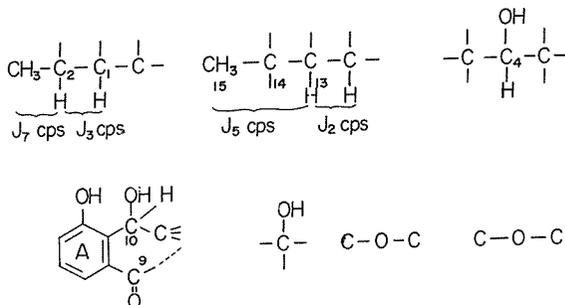
(1)をCH₂N₂でメチル化すると、メチルセルビカルシン(2)、C₂₀H₂₂O₉ · 1/2 H₂Oがえられる。(2)をAcONa—Ac₂Oでアセチル化すると、メチルセルビカルシン トリアセテート(3)、C₂₆H₂₈O₁₂と、メチルセルビカルシン ジアセテート(4)、C₂₄H₂₆O₁₁がえられる。(2)をMgSO₄存在下にKMnO₄酸化すると、3-メトキン無水フタル酸が得られる。



(3)のN.M.R. (CDCI₃)は δ 1.65, 2.04, 2.11に3個のOAC基と δ 3.61に1個のOH基の吸収を示すから、(2)には2級OH基3個と、3級OH基1個が存在し、従つて(1)にはOH基が5個存在することになり、これはZerewitinoff法による活性水素の定量値と一致する。

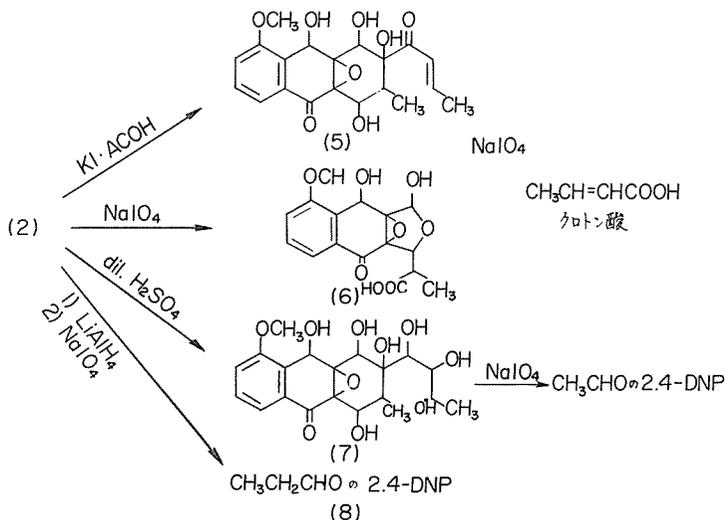
(1)のN.M.R.は、ピリジン中で測定した場合 δ 1.24 (11—CH₃, d, J 7 cps.), 1.35 (15—CH₃, d, J 5 cps.), 2.46 (2—H, oct, J 7, 3 cps.), 3.21 (14—H, oct, J 5, 2 cps.), 5.10 (4—H, S), 6.50 (10—H, S)の吸収がみられ、アセトン中で測定した場合には、4—Hと10—Hは夫々4—OH, 10—OHとカップリングしてA B型のdoublet (J_{4-H} 10 cps, J_{10-H} 6.5 cps.)に分裂し、又1—Hが1—OHとカップリングしてquartet (J_{1-H}, 6, 3 cps.)になる。これに少量の酸を加えて再び測定すると、4—H, 10—Hのdoubletはsingletに、1—Hのquartetはdoublet (J 3 cps.)に変化し、ピリジン中で測定した場合の各プロトンの吸収に対応するものとなるし、又OHによる吸収はいずれも酸を加えると消失する。このことから、4—H, 10—Hは隣接する炭素にプロトンを持たない2級OH基の根本のプロトンであり、又1—Hは隣接する炭素に1個のプロトンを持つ2級OH基の根本のプロトンであることがわかる。又、スピン、デカップリングにより、(1)の10個のプロトン間の相互關係を明らかにした。即ち、14—HをH₂-frequencyでirradiateすると、15—CH₃ (d→s) 13—H (d→s)に変化し、同様に2Hにirradiateすると11—CH₃ (d→s), 1—H (d→s)

に夫々変化した。以上の事柄を検討した結果、(1)の20個の水素原子と、9個の酸素原子は、すべて次に示す部分構造を有する原子団で表すことが出来る。

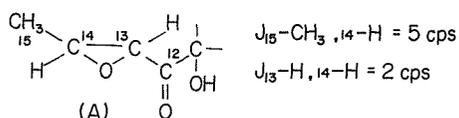


第4章 セルビカルシンの α , β -エポキシケトン側鎖の構造

α , β -エポキシケトン側鎖の存在は、1) (2)をKI·ACOHで処理して得られるデオキシメチルセルビカルシン(5), $C_{20}H_{22}O_8 \cdot H_2O$ を $NaIO_4$ 酸化するとセルビカルボン酸(6), $C_{16}H_{16}O_8$, $pK_a 4.50$, と共にクロトン酸を生成すること。2) (2)の酸化水分解によつて得られるグリコール(7), $C_{20}H_{24}O_{10}$ を $NaIO_4$ 酸化すると定量的にアセトアルデヒドが生成されること。3) (2)を $LiAlH_4$ 還元してから $NaIO_4$ 酸化するとプロピオンアルデヒド(8)が生成されることによつている。



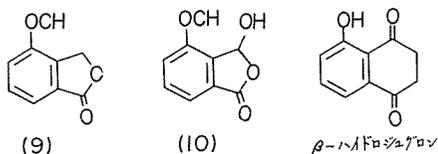
従つて α , β -エポキシトン側鎖の部分の構造はAのようなになる。



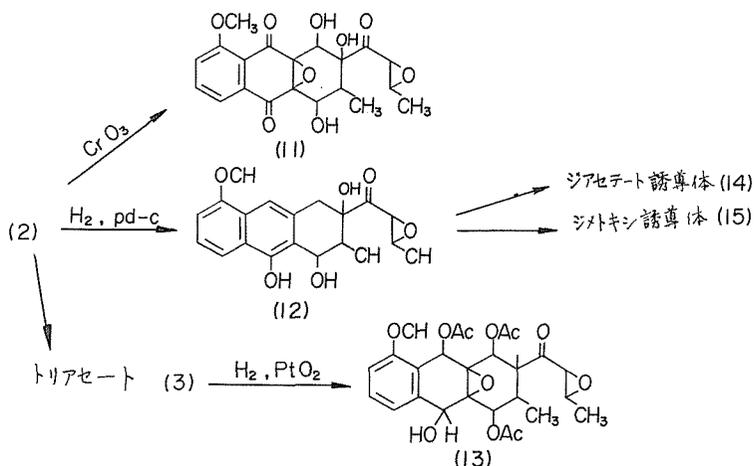
13-Hと14-Hがトランスの関係にあることは、13-Hと14-H間のカップリング定数(J)が2 cpsであることによつてゐる。

第5章 セルピカルシンのA環とB環の構造

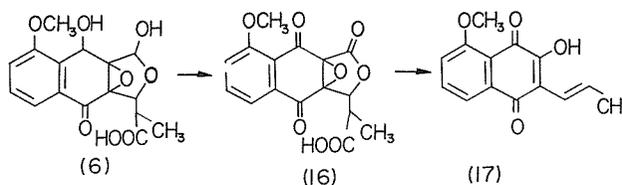
メチルセルピカルシン(2)を NaIO_4 で加熱して酸化すると、4-メトキシフタリド(9)を生成する。又、ジアセテート4を $\text{p}b(\text{oAc})_4\text{-AcOH}$ で酸化すると3-ヒドロキシ-4-メトキシフタリド(10)が得られる。(2)を CrO_3 -ピリジンで酸化すると、トリケトメチルセルピカルシン(11), $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_9$ が得られ、そのUV吸収[λ_{max} 237, 348 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.20, 3.66)]は β -ヒドロジユグロンのそれに相当する。



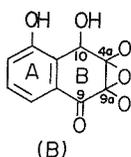
(2)を pd-c で接触還元すると、ナフタリン誘導体(12), $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ が得られ、そのUV.吸収は1-ヒドロキシ-5-メトキシナフタリンのそれに相当する。(12)が得られたことは、B環が6員環であることを示す。トリアセテート(3)を PtO_2 で接触還元すると、ジヒドロトリアセテート(13), $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_{12} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, ν_{KBr} 1740, 1737 cm^{-1} が得られ、そのN.M.R.(CDCl_3)では新たに δ 5.15 (9-H, S)と4.95 (9-OH, S)の吸収が現われ、後者は酸により消失する。従つて9-a-Cにはプロトンがない。又aryI位のOHの根本のプロトン(δ 6.75 S)の吸収から4-a-Cにもプロトンがない。



セルビカルボン酸 (6) を CrO_3 — ACOH で酸化すると、ジケトセルビカルボン酸 (16), $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_8$ が得られ, (16) をアルカリ分解するとナフトキノン誘導体 (17), $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$ が得られる。



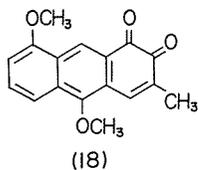
以上の事実から, セルビカルシンのA環とB環に対して, Bのような部分構造を推定することが出来る。



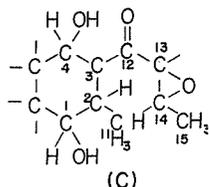
第6章 セルビカルシンのC環の構造

メチルセルビカルシン(2)は2モルの NaIO_4 を消費して2モルの酸を生成し, その一つはセルビカルボン酸 (6), $\text{p}k'_a$ 4.50, ν KBr 1740, 1692 cm^{-1} である。(6)の $\text{p}k_a$ は β -ヒドロキシカルボン酸のそれに相当し, この COOH 基は α , β -ジヒドロキシケトン系, $-\text{CH}-\text{C}(\alpha)=\overset{\text{O}}{\text{C}}-$, の α -炭素 (3-C) に由来することを示す。従つて 3-C は酸素と結合していない炭素 (2-C) に隣接している。

ジメトキシ誘導体 (15) を cro_3 —ピリジン酸化すると赤色の結晶 (18), $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$, が得られ, (18) は IR, UV, N.M.R. より 1,2-アントラキノン誘導体であることが明らかとなつた。従つて (18) を得たことは, C環も6員環であることの証明となつた。

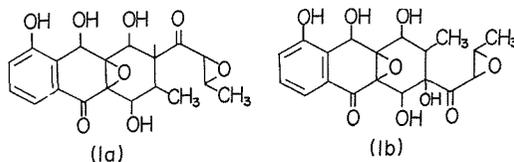


従つて C環とそれにつながる側鎖の構造はCのような部分構造であると推定した。

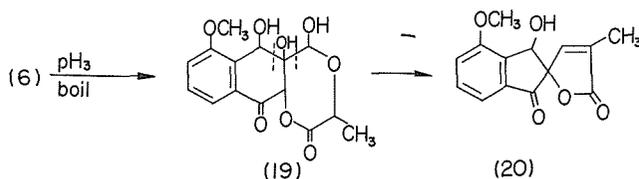


第7章 セルビカルシンの構造

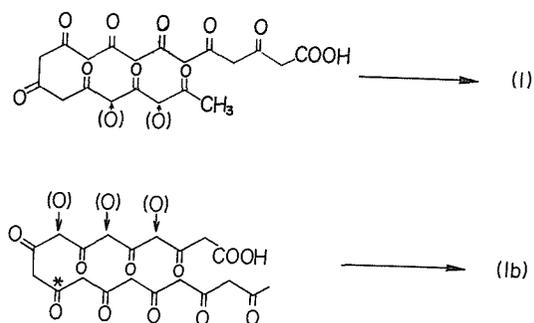
第3章から第6章まで述べた事実より、部分構造A, B, 及びCを組合せると、セルビカルシンの構造は(1a), 或いは(1b)のいずれか一方の構造をとることになる。セルビカルシン(1a)の



構造を有することは、次のようにして決定した。セルビカルボン酸(6)をpH 3で加熱するとセルビラクトン(19), $C_{16}H_{16}O_8$, νKBr 1780, 1718 cm^{-1} , が得られる。(19)を室温で $NaIO_4$ 酸化すると、脱炭酸に続いて脱ホルミルと分子内アルドール縮合が起つて、 α, β -不飽和ラクトン(20), $C_{14}H_{12}O_5$, νKBr 1765, 1735 cm^{-1} が生成する。(20)が生成するためには、セル



ビカルシンは(1b)でなくて(1a)の構造でなければならない。かくして、セルビカルシンの構造は(1a)即ち(1)の如く決定するに至つた。(1)は生合成的に考えても(1b)より妥当である。



論 文 審 査 要 旨

佐々木和也の論文は、秋田県男鹿半島において採取した土壌より分離した放線菌ストレプトミセス・オガエンシスの生産する新抗生物質セルビカルシンの化学構造に関するものである。セルビカルシンは動物の移殖腫瘍に対しては顕著な増殖阻止作用を有するが、類似の化学構造を有するテラマイシンや β -ロドマイシノンと異つてバクテリア、カビ、抗酸性菌等に対してほとんど活性を有していない点特徴的である。

佐々木和也は最近の物理的測定法と併用してセルビカルシンの化学構造を提出した。まずセルビカルシンが単一物質であることを向流分配法を用いて証明し、非水溶媒滴定法等により、分子量の決定を行い、分子式 $C_{19}H_{20}O_9 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ を明らかにした。

また、セルビカルシンの赤外線吸収スペクトル、核磁気共鳴吸収スペクトルならびに核磁気二重共鳴吸収スペクトルによりセルビカルシンの20個の水素原子と9個の酸素原子の性質を明らかにした。これによつてセルビカルシンは2個の2級メチル基、3個の2級水酸基、1個の3級水酸基、1個のフェノール水酸基の存在を明らかにした。

さらに、セルビカルシンの紫外線吸収スペクトルが5-ハイドロキシテトラロンのそれに相当することがわかつた。セルビカルシンの α - β -エポキシケトン側鎖の構造はシオキシ誘導体の適沃素酸化によりクロトン酸を与えること、ならびに還元生成物の酸化によりプロピオンアルデヒドを与えること等により明らかにした。セルビカルシンのA環、B環ならびにC環の構造はナフタリン誘導体、1,2-アントラキノン誘導体、ナフトキノ誘導体、その他各種酸化誘導体等の結晶性誘導体の化学反応とスペクトル(赤外線、紫外線、核磁気共鳴)により、明らかにし、これらの各方法を総合的に判断し、さらに生合成的考察を加えて、セルビカルシンに対して従来どの抗生物質にも属さない全く新しい化学構造を提出に至つた。

論文審査にあつては、まず化学専攻の担当教授が論文内容につき約30分説明を求め、その後30分質問を行い、また試験委員が本人に面接した。その結果と以上の論文内容を総合的に判断して、佐々木和也提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。