

抗生物質 Antimycin に関する研究 第三報

アンチマイシン酸の合成的研究 (その3)

天然アンチマイシン酸の合成

奥村重雄

Studies on the Synthesis of Antimycic Acid

Shigeo OKUMURA

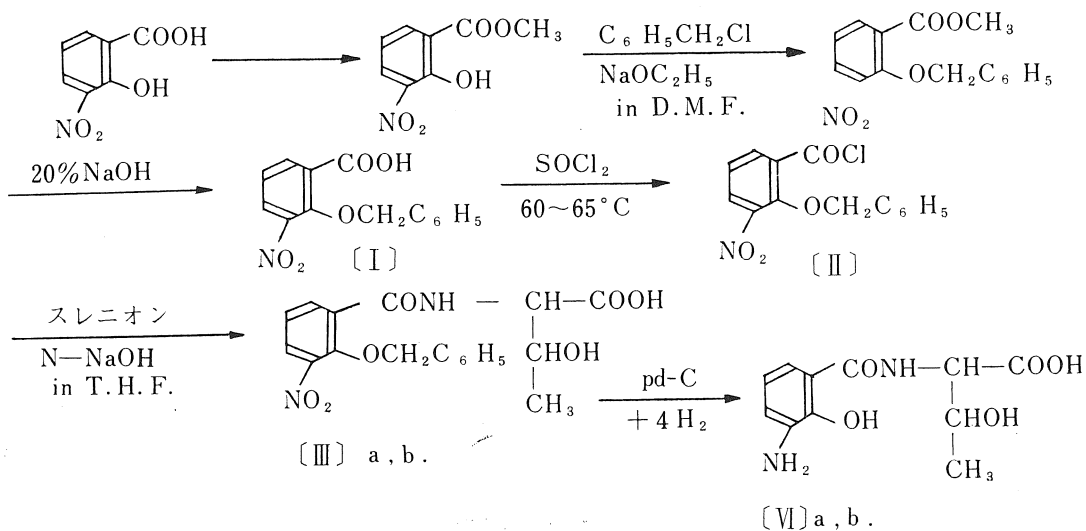
In a previous paper it was reported that the synthesis of L or DL-antimycic acid methyl ester methylether was successfully achieved by condensation of nitrosalicylic acid methylether with L or DL-threonine and that the synthetic L-peptide was identical with natural antimycic acid methylester methylether.

In this paper N-(3-aminosalicyloyl) L-threonine (natural antimycic acid) has been prepared from 3-aminosalicylic acid benzylether. The synthesis of N-(3-aminosalicyloyl) DL-threonine also has been achieved by the same procedure.

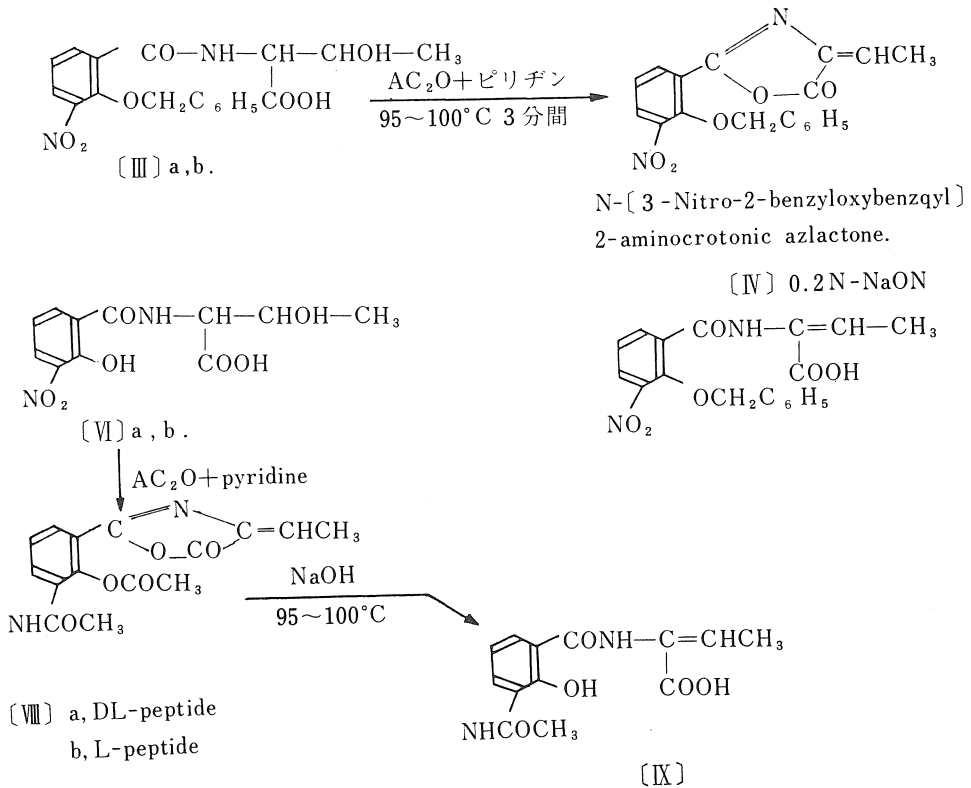
第二報に於て著者はニトロサリチル酸の水酸基をメチル化して得られるニトロサリチル酸メチルエーテルより出発して、遂にアンチマイシン酸メチルエステルメチルエーテルの合成に成功し得たことを報告した。

本報に於てはメチルエーテルの代りにベンジルエーテルより出発することによってアンチマイシン酸それ自体

の合成〔V〕にも成功し、このものが天然アンチマイシン酸に完全に一致することを認めた。著者がウイスコンシン大学に於てアンチマイシン酸の合成に着手したのは10数年前に遡る昭和28年のことであり誠に感激に耐へない。本研究の成果はアメリカ化学会誌上に発表した。次表に合成経路を示す。



無酢一ピリチン分解



先ず3ニトロサリチル酸ベンジルエーテル〔I〕をチオニルクロライドを以て常法により酸塩化物〔II〕となし、次いでDL-スレオニンと縮合せしめてニトロベンジルオキシベンゾイル dl スレオニンに〔III〕導く。この際縮合溶媒としてテトラヒドロフラン乃至はD.M.F. が最も好結果を収めることを知り得た。此處に得られたスレオニンペプチド〔III〕a. はアンチマイシン酸と同様に無酢一ピリチンと95~102°Cに数分間加熱することによりAzlactone〔IV〕に変化することより所期の化学構造を有するものと推定される。このもの〔IV〕はさらにNaOHにより加水分解を受けて

Azlactone 環を開裂してクロトン酸誘導体に変化することは天然アンチマイシン酸と全く同様である。

扱て上に得られたDL-スレオニンペプチド〔III〕aは予期の如くメタノール中Pdによる接触還元によって円滑にニトロ基の還元と脱ベンジルが同時に行はれて91%収率を以てDL-アンチマイシン酸〔VI〕aに到達することが出来た。DL-アンチマイシン酸の赤外吸収スペクトルは天然アンチマイシン酸に完全に一致する。またこのもの〔VI〕aにデアゾメタンを作用すれば第二報にて合成したDL-アンチマイシン酸メチルエステルメチルエーテル〔VII〕aに一致するものを与へる。

天然型アンチマイシン酸の合成に関しては先ずL-Threonineを酸塩化物〔II〕に結合させてN(3-nitro-2-benzyloxybenzoyl)-L-threonine〔III〕bを合成する。このものはベンゼンより再結晶する時は1分子の

結晶ベンゼンを含む長針状結晶が得られる。DLペプチドと同様無酢一ピリチン処理によりAzlactone体に変化し、接触還元によって天然アンチマイシン酸と考へられる〔IV〕bの板状結晶が84%収率で得られる。天然ア

ンチマイシン酸と同一の M.P. 224~225° (分解) を示し両者を混融しても M.P. の降下を示さず、赤外スペクトルも両者完全に一致することを確認した。

かくして得られた天然型アンチマイシン酸はジアゾメタンにより第二報で報告したアンチマイシン酸メチルエステルメチルエーテルを与へることは勿論である。さらに天然型 L 並びに非天然型 DL アンチマイシン酸〔VI〕_{a, b} は共に無酢ピリジンにより同一の N-(3-acetamino-acetyl salicyloyl)-α-aminocrotonic azlactone〔VIII〕を与へ、天然アンチマイシン酸より導いたものと同一の M.P. を示し、混融しても M.P. の降下を示さない。また加水分解により Azlactone 環を開いて aminocrotonic acid〔IX〕に変化することを知り此処にアンチマイシン酸の合成的研究を完了することが出来た。

実験の部

3-ニトロサリチル酸のベンゼン化 3-Nitrosalicylic Acid Benzyl Ether〔I〕の合成——3ニトロサリチル酸メチルエステル10g、塩化ベンゼン16gを温 D.M.F (50°C~60°C)80g に溶解し NaOC₂H₅ のアルコール溶液 (Na 1.3g in C₂H₅OH15ml) を攪拌下に加える。混液を2時間還流する。この間反応液は橙色より黄色に変化する。次いで塩化ベンゼン 5g と NaOC₂H₅ 溶液 (Na0.6g in C₂H₅OH8ml) を追加して加熱を継続する。反応終了すれば析出した NaCl を濾別し母液を減圧下に濃縮する。残渣をエーテルにとり、稀アルカリ、水の順に洗滌する。エーテルを溜去後、残留油分をエタノールにとり20% NaOH を以って加水分解する。次にエーテルを以って洗滌後 HCl で酸性として氷室に放置すれば結晶が析出する。一度濾過しベンゼンで洗滌後再び濾過する。収量 6g (43%) 母液よりより更に 2g 得られ全収量 8g (58%)。ベンゼンより再結すれば淡黄針状結晶となる。M.P. 129~130°C。

元素分析値：実験値、N% 5.23 (C₁₄H₁₁O₅N としての計算値 N% 5.13)

スレオニンとの縮合反応〔A〕 N-(3-Nitro 2-benzyloxy benzoyl) DL-threonine〔III〕_a の合成——イ) 酢塩化物〔II〕の作製——3ニトロサリチル酸ベンゼンエーテル〔I〕 2.7g 塩化チオニル 12g を 60~65°C で30分間加熱後過剰の塩化チオニルを減圧下に溜去し直ちにスレオニンと縮合せしめる。ロ) スレオニンとの縮合——イ) にて得た塩化チオニル溜去残渣〔II〕を無水テトラヒドロフラン 20ml にとり、別に DL スレオニン 1.5g を N-NaOH 溶液 10ml にとり氷冷下に攪拌しつつある中へ、3~5分間隔に、その 1~2ml 宛を

滴下して行く。この間反応液は 2N-NaOH 溶液を時々滴下してチモールブリンユールカリ性に保つ必要がある。酸塩化物滴下終つて尚1時間攪拌後、反応液を一度エーテルと振盪して不純物を除き、次いで HCl 酸性として再びエーテルで抽出して目的物を得る。エーテル層は水洗後エーテルを去り残分をベンゼン 10~20ml にかして氷室内に放置すれば結晶が析出する。濾過してベンゼンで洗滌して、2.2g (60%収率) 50% エタノールより再結する無色の針状結晶。M.P. 141~142°C。元素分析値、実験値、N%, M.P. 7.50 C₁₈ H₁₈O₇N₂ としての計算値 N% 7.49。

〔B〕 N-(3-Nitro-2-benzyloxy benzoyl)-L-threonine〔III〕_b の合成——3ニトロサリチル酸ベンゼンエーテル〔I〕3g、L-スレオニン 1.55g より〔A〕法に従つて操作し 2.8g の〔III〕_b が得られた (57%) ベンゼンより再結して1分子の結晶ベンゼンを含む。黄色針状結晶 M.P. 75~85°C。〔α〕_D¹⁷-12 (°C1.50, メタノール)。

元素分析値：	C%	H%	N%
実験値；	63.49	5.17	6.22, 6.10
C ₁₈ H ₁₈ O ₇ N ₂ +C ₆ H ₆ としての計算値；	63.72	5.31	6.19

非天然型 (DL)-アンチマイシン酸〔VI〕_a N-(3-Aminosalicyloyl)-DL-threonine の合成——N-(3 nitro-2-benzyloxy benzoyl)-DL-threonine〔III〕_a 0.65g を含むメタノール 60~70ml に Pd-C(5%) 0.48g を加えて H₂ 気流中 5~15 分内振盪すると計算量の H₂ が吸収される。解媒の濾別し、減圧下に約 1 ml に濃縮すれば結晶の析出が始まるから氷室内に放置して析出を完了せしめる。濾過し、メタノール洗滌して 0.39g (91%) 20~40%エタノールより再結して無色板状結晶。M.P. 221.5~222.5°C。0.1~0.2mm 下 100°C に1時間乾燥後元素分析を行う。

元素分析：	C%	H%	N%
実験値	51.80	5.67	11.06
C ₁₁ H ₁₄ O ₅ N ₂ としての計算値	51.97	5.51	11.03

天然型アンチマイシン酸〔VI〕_b

N-(3-amino salicyloyl)-L-threonine の合成——N-(3-nitro-2-benzyloxy-benzoyl)-L-threonine 1.1g を Pd-C(5%) 0.7g を以って 70ml のメタノール中で上法に従つて還元を行つて 0.52 (84%) の天然型アンチマイシン酸を得る。20~40%エタノールより再結を行う。M.P. 224~225°C (〔α〕_D¹⁷+15° (C 1.36, 3% HCl)。天然アンチマイシン酸と混融して M.P. の降下は認められない。0.1~0.2mm 減圧下に 100°C で1時間乾燥して元素分析を行う。