

理学博士梅沢純夫君の「アミノ配糖体抗生物質の合成に関する研究」 に対する授賞審査要旨

アミノ配糖体抗生物質は種々のアミノ糖を含んでいる天然有機物質の一群であつて、主として放線菌から得られ、その中にはストレプトマイシン・カナマイシン等の重要な抗生物質も含まれている。

ストレプトマイシン発見以来今日までの三十五年間に化学構造の解明された天然アミノ配糖体抗生物質の数は約一〇〇種に達するが、その合成化学が糖化学者に注目されて研究が軌道に乗つたのは最近の約一〇数年来のことである。梅沢純夫君はその初期以来この物質群の合成化学的研究に従事し、種々の独創的な合成法を開拓して主要なアミノ配糖体抗生物質を順次合成し、本分野の先駆者として内外に認められている。特に前人未踏のストレプトマイシンの全合成（一九七四）は、天然物有機化学のトピックとして国際的に高く評価されているものである。梅沢君は更にアミノ配糖体の合成手法を拡張して、従来困難視されていた天然のアミノ配糖体の修飾化合物の合成法を開拓し耐性菌に対して有効な化合物多数を合成した。

医療上耐性菌症への対策は切実な課題であるが、有効な治療剤としては現在アミノ配糖体系及びβ-ラクタム系抗生物質の二群に属する比較的小数の化合物に限られており、梅沢君の業績は学術上のみならず医療の面においても貢献するところが極めて大である。

一、アミノ配糖体抗生物質の全合成

天然のアミノ配糖体抗生物質中全合成の完成されたものは十六種であるが、梅沢君によって合成されたものは次の十二種である。

パロマミン(1)(一九六六)、ネアミン(2)(一九六七)、トレハロサミン(3)(一九六七)、カナマイシンA・B・C(4)―(6)(一九六八)、NK-1001抗生物質(7)(一九七一)、プテロシン(5)(一九七二)、トブラマイシン(8)(一九七三)、ジヒドロストレプトマイシン(20)(一九七四)、ストレプトマイシン(19)(一九七四)、ネオマイシン(22)(一九七七)(括弧内のアラビア数字は附図1に示す構造式の番号である)

なお梅沢君は糖化学上の立体特異的並びに位置特異的手法、アミノ糖官能基の保護と離脱等について研究を重ね、種々の新反応を発見してこれを活用することにより前記の全合成を完成したものである。

ストレプトマイシンが発見(一九四四)されて以来、その全合成は抗生物質並びに炭水化物分野の関心の的となっていたが、梅沢君はその蓄積された独自の経験を巧妙に駆使して一九七四年全合成に成功した。更に最近ネオマイシンCの全合成を行っているが、本合成により擬二糖類から擬四糖類に至る全系列の主なアミノ配糖体抗生物質の合成が解決されたのである。

二、耐生菌に有効なアミノ配糖体抗生物質の合成

梅沢君による耐生菌に有効な天然アミノ配糖体抗生物質の修飾化合物の合成の発想は耐生菌に特有な薬剤耐性機構に基づいている。即ち一九六七年頃からアミノ配糖体抗生物質——例えばストレプトマイシン・カナマイシン等は無

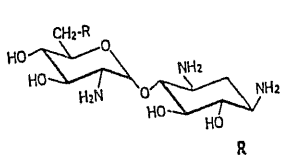
効化する耐性菌の酵素が多くの人々によって研究され、その作用機作が抗生物質の分子の特定の水酸基及びアミノ基の磷酸化、アデニル化またはアセチル化によることが明らかになった。梅沢君はこれら酵素化学反応の標的となる特定位置官能基の化学的修飾を行い、中でもデオキシ誘導体が耐性菌及び通常菌の両者に対して顕著な抗菌力を示すことを発見した。この研究は先ず3'-デオキシカナマイシンA (9)の全合成(一九七一)により確証された。これは前述の薬剤耐性機構の積極的証明として意義深い研究である。梅沢君は更に3'-デオキシジヒドロストレプトマイシン(2)(一九七六)など約四〇種の誘導体を独創的な方法で合成しているが、中でも3'-4'-ジデオキシカナマイシンB (11)はジベカシンという国際的一般名で現在世界的に使用され医療上大きく貢献している。

三、アミノ配糖体に関するその他の研究

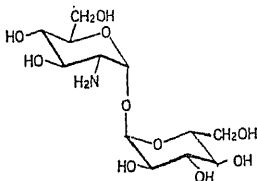
アミノ配糖体の化学的性質に関する梅沢君の研究中特筆すべきものに金属錯体に関する研究がある。その一つはアミノ糖化学の研究において屢々必要とされる隣接アミノ基—水酸基の立体配座の決定法である。従来のリース法によるピラノース糖立体配座決定法が一般的にはアミノ糖に適用されないことを知り梅沢君は研究の結果、テトラアンミン第二銅硫酸塩溶液中における旋光変移を測定することによって隣接したアミノ基—水酸基の立体配座を決定する方法を見出した(一九六六)。本法はFACU-法の名称で近時アミノ糖の立体配座決定の手段として普及している。その二は亜鉛錯体の合成的応用の開発である。梅沢君は亜鉛イオンがアミノ配糖体と安定な錯体を形成し、従来の有機保護試薬では不可能な位置のアミノ基を保護出来ることを発見した。これによってアミノ配糖体の新たな修飾法が確立されたわけで、合成化学上特筆すべき業績である(一九七九)。図(2)にその一例を示す。

以上略述した梅沢純夫君の研究は、アミノ配糖体抗生物質の合成法を開拓し抗生物質化学並びにアミノ糖化学に大きく貢献したもので、また耐性菌症に有効な薬品の発見は人類の福祉に直接貢献するものとして国際的に高く評価されている。そのことは梅沢純夫君が一九七一年ボストンにおける国際純正応用化学連合会議、一九七八年のロンドンにおける国際炭水化物化学会議その他の国際的学界に一〇数回にわたり特別講演者として招待され、世界各国学会の注目を浴びていることから明らかである。なお梅沢君は主題の研究以外にも抗生物質及び関連化合物の合成、微生物代謝物質の発見及び構造の決定など多くの業績を挙げ、報文数は二四〇編以上に及んでいる。それらの業績により一九六三年には福沢賞、一九六四年には日本化学会賞を受けた。梅沢君はまた昭和五十五年度の日本化学会会長である。

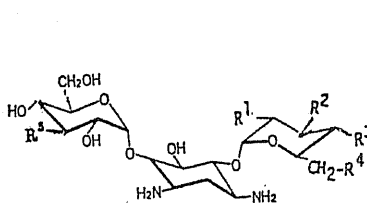
図 1 梅沢純夫君の合成せるアミノ配糖体抗生物質



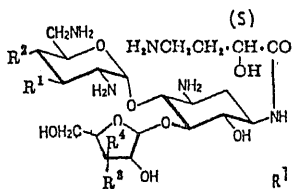
- 1) Paromamine : OH
2) Neamine : NH₂



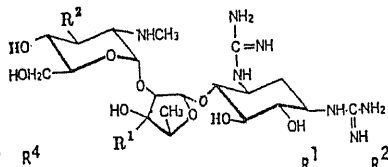
- 3) α,α -Trehalosamine



- | | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|---|---------------------|------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| 4) Kanamycin A | : OH | OH | OH | NH ₂ | NH ₂ |
| 5) " | B : NH ₂ | OH | OH | NH ₂ | NH ₂ |
| 6) " | C : NH ₂ | OH | OH | OH | NH ₂ |
| 7) NK-1001 | : OH | OH | OH | NH ₂ | OH |
| 8) Tobramycin | : NH ₂ | H | OH | NH ₂ | NH ₂ |
| 9) 3'-Deoxykanamycin A | : OH | H | OH | NH ₂ | NH ₂ |
| 10) 3'-O-Methylkanamycin A | : OH | OCH ₃ | OH | NH ₂ | NH ₂ |
| 11) 3',4'-Dideoxykanamycin B
(Dibekacin) | : NH ₂ | H | H | NH ₂ | NH ₂ |
| 12) 3',4'-Dideoxy-6'-N-methylkanamycin B | : NH ₂ | H | H | NHCH ₃ | NH ₂ |
| 13) 4'-Deoxykanamycin B | : NH ₂ | OH | H | NH ₂ | NH ₂ |
| 14) 4'-Deoxykanamycin A | : OH | OH | H | NH ₂ | NH ₂ |

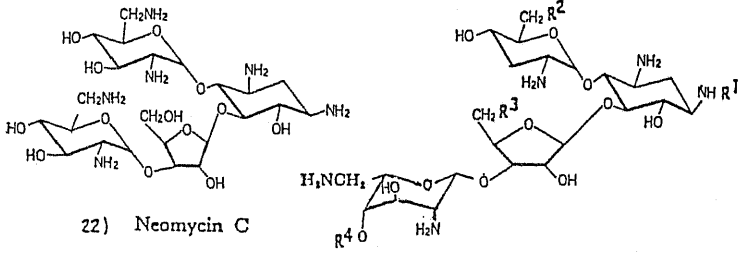


- (S)
- | | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 15) Butirosin B | : OH | OH | OH | H |
| 16) 3'-Deoxybutirosin A | : H | OH | H | OH |
| 17) 3'-Deoxybutirosin B | : H | OH | OH | H |
| 18) 3',4'-Dideoxybutirosin B | : H | H | OH | H |

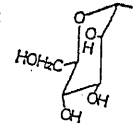


- | | | |
|---------------------------------|----------------------|----|
| 19) Streptomycin | : CHO | OH |
| 20) Dihydrostreptomycin | : CH ₂ OH | OH |
| 21) 3"-Deoxydihydrostreptomycin | : CH ₂ OH | H |

図 1 つづき

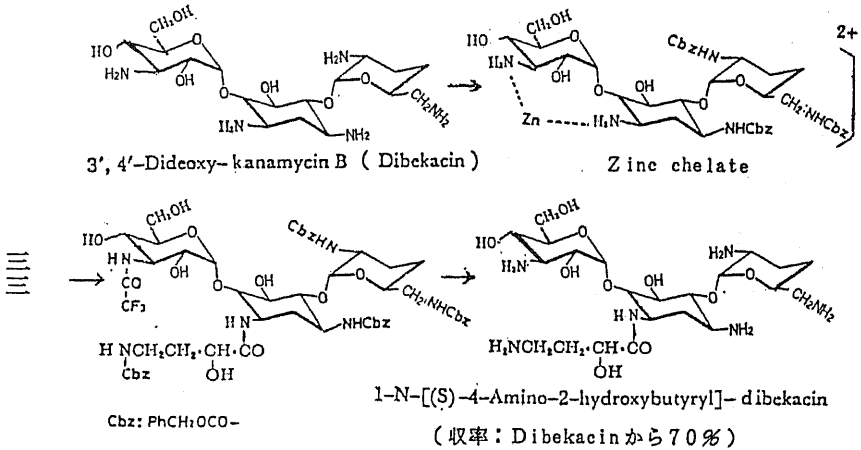


Neomycin B, Lividomycin 系

	(S)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
* AHB :	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}-$	23) H	H	OH	H
** mannosyl :		24) H	OH	H	H
		25) H	NH ₂	OH	H
		26) H	NHCH ₃	OH	H
		27) H	NH(CH ₂) ₂ OH	OH	H
		28) AHB*	OH	OH	M**
		29) AHB*	NH ₂	OH	M**

上記の外に、25 種有るを合成。

図 2 亜鉛錯体を経る合成例



1. S. Umezawa and S. Koto: Studies of aminosugars. XIII. The synthesis of paromamine. Bull. Chem. Soc. Jpn. **39**, 2014 (1966)
2. S. Umezawa, T. Tsuchiya and K. Tatsuta: Studies of aminosugars. XI. Configurational studies of aminosugar glycosides and aminocyclitols by a copper complex method. Bull. Chem. Soc. Jpn. **39**, 1235 (1966)
3. S. Umezawa, K. Tatsuta, T. Tsuchiya and E. Kitazawa: Synthesis of neamine. J. Antibiotics, Ser. A, **20**, 53 (1967)
4. S. Umezawa, K. Tatsuta and R. Muto: Synthesis of trehalosamine. J. Antibiotics, Ser. A, **20**, 388 (1967)
5. S. Umezawa, K. Tatsuta and S. Koto: The total synthesis of kanamycin A. J. Antibiotics, **21**, 367 (1968); Bull. Chem. Soc. Jpn. **42**, 533 (1969)
6. S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, H. Hineno, Y. Nishimura and T. Tsumura: The total synthesis of kanamycin B. J. Antibiotics, **21**, 424 (1968); Bull. Chem. Soc. Jpn. **42**, 537 (1969)
7. S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta and T. Tsumura: The total synthesis of kanamycin C. J. Antibiotics, **21**, 162 (1968); Bull. Chem. Soc. Jpn. **42**, 529 (1969)
8. S. Umezawa: New developments in the synthesis of aminoglycosidic antibiotics. XXIIIrd International Congress of Pure and Applied Chemistry, IUPAC, Vol. 2, Special lecture Presented in the Symposium of New Natural Product Syntheses, p. 173-192, Butterworth, London (1971)
9. S. Umezawa, Y. Takagi and T. Tsuchiya: Studies on aminosugars. XXVI. A new method for the simultaneous protection of amino and hydroxyl groups in aminosugars and aminocyclitols. Bull. Chem. Soc. Jpn. **44**, 1411 (1971)

10. S. Umezawa, Y. Nishimura, H. Hinenno, K. Watanabe, S. Koike, T. Tsuchiya and H. Umezawa: Studies on aminosugars. XXX. The synthesis of 3'-deoxykanamycin. Bull. Chem. Soc. Jpn. **45**, 2847 (1972)
11. S. Umezawa, Y. Okazaki and T. Tsuchiya: Studies on aminosugars. XXXI. Synthesis of 3, 4-dideoxy-3-enosides and the corresponding 3',4'-dideoxysugars. Bull. Chem. Soc. Jpn. **45**, 3619 (1972)
12. S. Umezawa, H. Umezawa, Y. Okazaki and T. Tsuchiya: Studies on aminosugars. XXXII. Synthesis of 3',4'-dideoxykanamycin B. Bull. Chem. Soc. Jpn. **45**, 3624 (1972)
13. S. Umezawa, T. Miyazawa and T. Tsuchiya: Synthesis of paromamine. J. Antibiotics, **25**, 530 (1972)
14. D. Ikeda, T. Tsuchiya, S. Umezawa and H. Umezawa: Synthesis of butirosin B. J. Antibiotics, **25**, 741 (1972)
15. Y. Takagi, T. Miyake, T. Tsuchiya, S. Umezawa and H. Umezawa: Synthesis of 3'-deoxykanamycin B (Tobramycin). J. Antibiotics, **26**, 403 (1973); Bull. Chem. Soc. Jpn. **49**, 3649 (1976)
16. S. Umezawa, T. Tsuchiya, T. Yamasaki, H. Sano and Y. Takahashi: Total synthesis of dihydrostreptomycin. J. Amer. Chem. Soc. **96**, 920 (1974); Bull. Chem. Soc. Jpn. **48**, 563 (1975)
17. S. Umezawa, Y. Takahashi, T. Usui and T. Tsuchiya: Total synthesis of streptomycin. J. Antibiotics, **27**, 997 (1974)
18. S. Umezawa: Structures and syntheses of aminoglycoside antibiotics. Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, Vol. 30, 111-182 (1974)
19. H. Sano, T. Tsuchiya, S. Kobayashi, M. Hamada, S. Umezawa and H. Umezawa: Synthesis of 3"-deoxydihydrostreptomycin active against resistant bacteria. J. Antibiotics, **29**, 978 (1976)

20. T. Miyake, T. Tsuchiya, S. Umezawa and H. Umezawa: A synthesis of 3', 4'-dideoxykanamycin B. *Carbohydrate Research*, **49**, 141 (1976)
 21. S. Umezawa and Y. Nishimura: Total synthesis of neomycin C. *J. Antibiotics*, **30**, 189 (1977)
 22. K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita and S. Umezawa: A novel synthesis of 2-deoxy- α -glycosides. *Carbohydrate Research*, **54**, 85-104 (1977)
 23. T. Tsuchiya, I. Watanabe, M. Yoshida, F. Nakamura, T. Usui, M. Kitamura and S. Umezawa: 3-Deoxygenation of methyl α -D-glucopyranosides by treatment of their 3-O-(N, N-dimethylsulfonyl) derivatives with sodium metal in liquid ammonia. *Tetrahedron Lett.*, 3365 (1978)
 24. S. Umezawa: Recent advances in the synthesis of aminoglycoside antibiotics. *Pure and Applied Chemistry*, IUPAC, Vol. 50, No. 11/12, 1453-1476 (1978)
 25. T. Tsuchiya, Y. Takagi and S. Umezawa: 1-N-Acylation of aminocyclitol antibiotics via zinc chelation and regiospecific N-trifluoroacetylation. *Tetrahedron Lett.*, 4951 (1979)
- ハの理と詳六二二〇編六中。

一ノ招待特別講演

1. ヲミノ糖と抗菌性物質、日本化学会第一九年会、東京、昭和三十九年四月
2. "Synthesis of analogs and derivatives of kanamycin" in *Antibiotica Congressus Cum Participa-tione Internationali*, Prague, Czechoslovakia, June 1964
3. "Fermentation, isolation and biosynthesis of 3-amino-3-deoxy-D-glucose" in 4th International Conference on Carbohydrate Chemistry, Kingston, Canada, July 1967
4. "The syntheses and structures of antibiotic glycosides" in Joint Conference of Chemical Institute of Canada and American Chemical Society (The 25th Anniversary of the Chemical Institute of

- Canada), Tronto, Canada, May 1970
5. "New developments in the synthesis of aminoglycoside antibiotics" in Symposium on New Natural Product Syntheses, XXIIIrd International Congress of Pure and Applied Chemistry, IUPAC, Boston, U.S.A., July 1971
6. "The synthesis of modified aminoglycoside antibiotics" in Symposium on Advances in Aminoglycoside Chemistry, 165th National Meeting of American Chemical Society, Division of Medicinal Chemistry, Dallas, U.S.A., April 1973
7. "The total synthesis of dilydrostreptomycin" in Symposium on Chemistry of Antibiotics, Annual Chemical Congress, Perkin B, London, England, April 1974
8. "Active agents based on the mechanism of resistance to aminoglycoside antibiotics" in Symposium on New Antibiotics and Therapeutics, 1st International Congress of the International Association of Microbiological Societies, Tokyo, September 1974
9. "The total synthesis of streptomycin" in Symposium on Chemistry of Antibiotics, Fourteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, U.S.A., September 1974
10. "ミノシンの配糖体抗生物質の合成の発展" 日本化学会第三七春季年会、東京、昭和五三年四月
11. "Recent advances in the synthesis of aminoglycoside antibiotics" in IXth International Symposium on Carbohydrate Chemistry, London, England, April 1978
12. "Synthesis of aminocyclitol antibiotics" in Symposium on Aminocyclitol Antibiotics, American Chemical Society/Chemical Society of Japan Chemical Congress, Honolulu, Hawaii, April 1979
13. "ミノシンの配糖体抗生物質における合成の発展" 中国化学研究所(北京)、昭和五四年五月