

# 抗生物質 Antimycin に関する研究 第二報

## アンチマイシン酸の合成的研究 (その2)

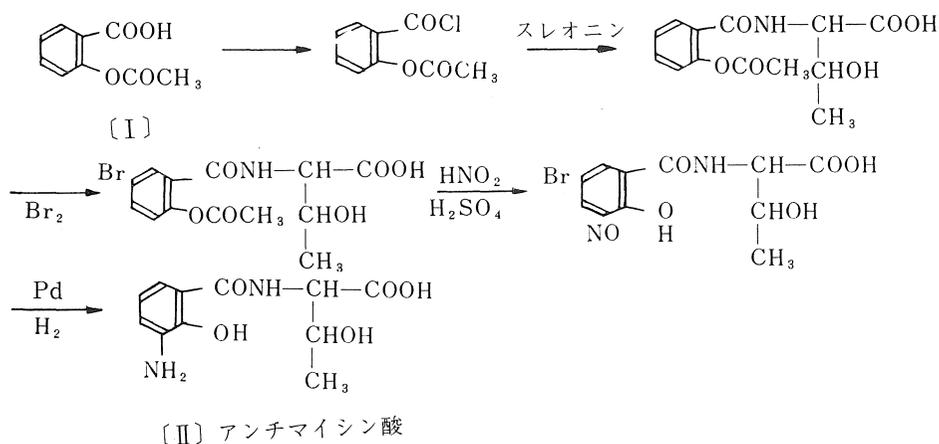
アンチマイシン酸メチルエステルメチルエーテルの合成

奥 村 重 雄

SHIGEO OKUMURA

Prior to the present work, the synthesis of antimycic acid from O-acetylsalicylic acid has been achieved without success. In the present paper, it was shown that the synthesis of antimycic acid methylether methylester can be succeeded starting with 3-nitrosalicylic acid methylether.

著者は第1報に於てO-アセチルサリチル酸〔I〕より報告した。  
次の行程を経るアンチマイシン酸〔II〕の合成について



然るに合成し得た物質〔II〕は、加水分解によりアミノサリチル酸とスレオニンを与へ、所期の構造を有すべきものと考へられるに拘らずアンチマイシン酸の呈する特有の諸反応を示さず意外の暗礁に乗り上げるに至ったことを述べた。

著者はその後、サリチル酸の水酸基を保護する目的でカルボベンツオキシ或はカルボアリルオキシ等の誘導体を合成し同様の反応を進めたるも成功するに至らなかつ

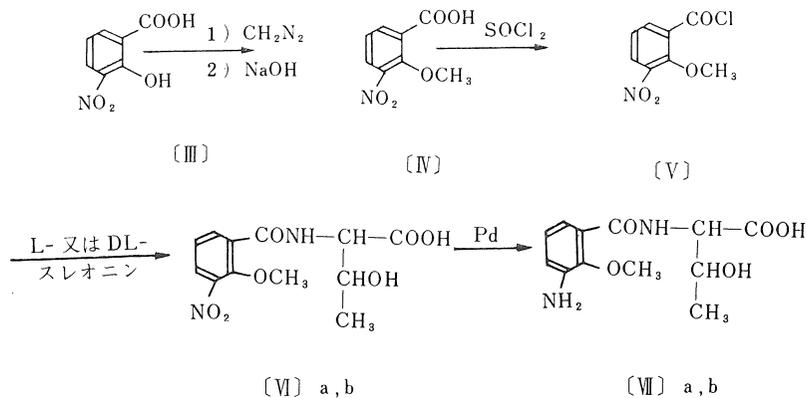
たが、最終的にO-アルキル体より出発することにより遂に合成に成功することが出来た。

尚本研究の概要はアメリカ化学会誌 **81** 3735 に報告済みであり、速報は日本化学会誌欧文版 **31** 1002 に発表した。

本合成反応の出発材料としては反応行程を短縮する目的で3-ニトロサリチル酸〔III〕を選びこれにジアゾメタンを作用して得られる3-ニトロサリチル酸メチルエステ

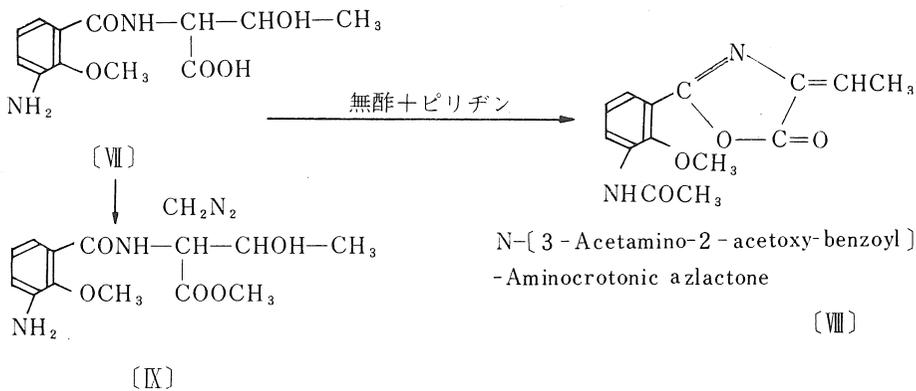
ルメチルエーテルについて次の経路を経てアンチマイシン酸-メチルエステルメチルエーテル〔Ⅳ〕と考へられる化合物を合成し、このものが天然より得られるアンチ

マイシン酸メチルエステルメチルエーテルに完全に一致することを確認し得た。



即ち両者を混融するも M.P. の降下は無く、さらに天然アンチマイシン酸の示す無水酢酸ピリジン分解を同様

に示した。



### 実験の部

**N-(3-Nitro-2-methoxy benzoyl) DL-threonine の合成**〔Ⅵ<sub>b</sub>〕—3-ニトロサリチル酸メチルエーテル〔Ⅳ〕0.02モルをチオニルクロリド20gと混液が透明となるまで還流後減圧下に過剰の塩化チオニルを除去して酸塩化物(Ⅴ)を得る。〔Ⅴ〕は無水のテトラヒドロフラン50mlに溶解し予めDL-スレオニン0.023モルを計算量のIN-苛性アルカリに溶解し水水中にて激しく攪拌しつつある中へ、3~5分間隔に、2~3ml宛滴下する。この間反応液はアルカリ性に保つ(チモールブリン)。酸塩化物〔Ⅴ〕の滴下終って尚1時間攪拌を継続後濃HClで酸性とし氷室内に放置して結晶を析出せしめる。析出物は水洗後エーテルで洗い酢酸エチルより再結晶を行う。収率89%、淡黄結晶M.P.144.5~145.5°C元素分析:実験値N%,9.38 C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>としての計算値,N%9.39,

**N-(3-Amino-2-methoxy benzoyl)-DL-threonine**〔Ⅶ〕への接触還元—N-(3-nitro-2-methoxy benzoyl)DL-threonine〔Ⅵ〕1~2gをメタノール50~100mlにとかし、これにPd-C(5%)0.15~0.3gを加えて水素気流中接触還元を行う。約30分にして3モルの水素が吸収される。常法により触媒を除去し室温で減圧下に濃縮して3~4mlとした後エーテルの多量を加えれば目的物の結晶が析出する。エタノールより再結晶する。無色の結晶,M.P.163~164°C。収率98%。元素分析:実験値N%10.53, C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>としての計算値,N%10.45

**天然型アンチマイシン酸メチルエーテル N-(3-Amino-2-methoxy benzoyl) L-threonine の合成**—3ニトロサリチル酸メチルエーテル3.5g〔Ⅳ〕を上述の方法に従って酸塩化物を経てL-スレオニン2.31g

と総合せしめる時は油状の N-(3-Nitro-2-methoxy benzoyl) L-threonine [VI<sub>a</sub>] が得られる。直ちにメタノール 150ml に溶解し 0.65g の Pd-C(5%) を加えて接触還元を行う。6 時間にして 1020ml の水素を吸収する。常法により処理して酢酸エチル 30~50ml より再結する。収量 3.95g (83%) エタノールより再結晶して M. P. 83~86°C 本結晶を真空乾燥器内にて保持すれば M. P. は徐々に上昇して最終的に酢酸エチルより再結晶すれば M.P. 123.5~124.5°.  $[\alpha]_D^{25} + 14^\circ$  (Ethanol C. 1.82)

元素分析：実験値 N% 10.45 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> としての理論値。N% 10.28, 10.27%

#### アンチマイシン酸メチルエーテルメチルエステルの合成 [A] N-(3-Amino-2-methoxybenzoyl)-DL-

threonine Methyl ester [IX] の合成 — N-(3-amino-2-methoxy benzoyl) DL-threonine [VII]<sub>6</sub> を少量のメタノールにとかしジアゾメタンのエーテル溶液を少量づつ氷冷下にジアゾメタン液の着色が残留するまで加へる。ジアゾメタンの過剰並びに溶媒を減圧下に溜去し残渣を酢酸エチルより再結晶する。収率 60%, M. P. 128.5~29.5°C. 元素分析値：実験値：N% 9.93. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> としての計算値：N% 9.92

[B] 天然型アンチマイシン酸メチルエーテルメチルエステルの合成 — N-(3-amino-2-methoxy benzoyl) L-threonine を上述と同様に処理して N-(3-amino-2-methoxy-benzoyl) L-threonine methyl ester を 78% 収率が得た。エタノール又は酢エチルより再結晶して M.p. 155-156°C, 元素分析値：実験値：C% ; 55.27, H% ; 6.54, N% ; 10.09 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> として C% , 55.32 H% , 6.43N% , 9.93.

アンチマイシン酸メチルエーテルの無酢—ピリチン分

解 — N-(3-amino-2-methoxy benzoyl) threonine (VII). 0.2g を無水酢酸 0.5ml, ピリチン 5 滴と共に 3 分間加熱する。冷後反応混液を放置するか、必要であれば少量の水を添加して結晶を析出せしめる。Ethanol より再結すれば無色の結晶として N-(3-aminocrotonic Azlactone [VIII]) が得られる。収率 84% M.P. 136.5~137.5°C. 元素分析値：実験値：N% 10.45, C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> としての計算値：N% 10.22.

アンチマイシン酸のフォルミル化 N-(3-Formyl-amino-2-methoxy) dl-threonine の合成 — N-(3-amino-2-methoxy benzoyl)-dl-threonine [VII]<sub>6</sub> 0.3g を 78% 蟻酸 2ml と 10 分間加熱後過剰の蟻酸を減圧下に溜去し、残留する油状物質を水 1.5ml にとかし氷室に放置すれば結晶が析出する。水洗し少量の水から再結を行う。分析のために 1~2mm 減圧下に 60°C に 1 時間乾燥を行う。無色の結晶。M.P. 183~184°C. 収率 73%, 元素分析値：実験値 N% 9.61. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> としての計算値：N% 9.46

#### [C] 天然アンチマイシン酸メチルエーテルメチルエステルの合成

天然より得たアンチマイシン酸 75mg をメタノール 1ml 中にてジアゾメタン処理して 31% 収率 (26mg) にて天然アンチマイシン酸メチルエステルメチルエーテルを合成した。酢酸エチルより再結晶して M.P. 155~156°C 合成品と混融した M.P. の降下は認められない。

本研究は田辺製薬株式会社の援助の許に行ったものであり、増村光雄、堀江徳愛両氏の熱心なる協力の許に成功されたものであって此処に厚く感謝の意を表する。

尚元素分析を担当された上田照子嬢に謝意を表する。

元素分析値： C% H% N%  
 実験値： 51.67 5.69 11.17  
 $C_{11}H_{14}O_5N_2$  として計算値：  
 51.9 75.51 11.03

天然型アンチマイシン酸メチルエステルメチルエーテル **N-(3-Aminosalicyloyl) L-threonine Methyl-esters Methyleneether**〔VII〕<sub>b</sub> の合成 — N-(3-aminosalicyloyl)L-threonine 0.1g をメタノール 2 ml に懸垂しジアゾメタンのエーテル溶液を加え後者の着色が残留するに至らしめる。次いで反応混液を 1 時間放置後ジアゾメタンの過剰並びにメタノールを減圧下に溜去し去り残留物を酢酸エチルより再結晶する。収量 50 mg (43%) M.P. 155~156°C, 天然アンチマイシン酸メチルエステルメチルエーテルと混融して M.P. の降下は認められない。真空下に 80°C に 1 時間乾燥して元素分析を行う。

N 分析；実験値 N% 10.02  $C_{13}H_{18}O_5N_2$  としての計算値 N%, 9.93.

非天然型アンチマイシン酸メチルエステルメチルエーテル〔VII〕の合成 N-(3-amino-salicyloyl) DL-threonine 204mg をメタノール中でジアゾメタンを以ってメチル化して収量 40mg (36%) 酢酸エチルエステルより再結を行う。M.P. 127.5~129°C. 第二報に於て N-(3-amino-2methoxy benzoyl) DL-threonine より調製したものと混融して M.P. の降下を示さない。

アンチマイシン酸チアセテート **N-(3-Acetaminosalicyloyl)- $\alpha$ -amino-Crotonic Azlactone**〔VIII〕の合成

A) 非天然型アンチマイシン酸〔VI〕<sub>a</sub> 45mg 無水酢酸 0.7ml, ピリジン 2 滴を 3 分間 95~100°C に加熱する。この間結晶の一部が析出する。冷後濾過し無酢にて洗滌する。収量 43mg. (80%) 無酢より再結して繊維状の針状晶。M.P. 210~211C. (分解)

元素分析値：実験値 N% 9.48,  $C_{15}H_{14}O_5N_2$  として

の計算値：N% 9.27,

B) 天然型アンチマイシン酸〔VI〕<sub>b</sub> 80mg 無水酢酸 1.5ml, ピリジン 2 滴について A) 同様に処理して同一の Azlactone 86mg (90%) を得た。無酢より再結して M.P. 211°C (分解) の繊維状の針状晶が得られる。天然アンチマイシン酸より作製したものと混融して M.P. の降下は認められない。

**N-(3Acetaminosalicyloyl)- $\alpha$ -amino-crotonic acid**〔IX〕<sub>D</sub> 作製—上記 Azlactone〔VIII〕85mg を 0.1 NaOH 水溶液に加へ室温 (15~20°C) にて溶液が透明となるまで攪拌する。塩酸にて PH=1 に調整すれば無色板状結晶が析出する。73mg (93%) 50%エタノールより再結晶すれば M.P. 220~221°C, 0.1~0.2mm 下に 100°C に 1 時間乾燥して元素分析を行う。

元素分析値：実験値 N%, 10.20

$C_{13}H_{14}O_5N_2$  としての計算値：N%, 10.07.

本研究は田辺製薬株式会社の援助の許に行はれたものであり、かつ増村光雄、堀江徳愛両氏の熱心なる協力により完了したものであって此処に厚く謝意を表する。

尚微量元素分析を終始熱心に行はれた上田照子嬢に厚く感謝の意を表する。