

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

論文題目 パクタマイシンの合成研究

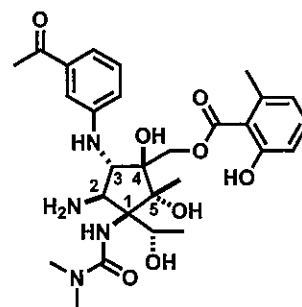
氏 名 松本 信之

論文内容の要旨

本論文では、抗腫瘍抗生物質パクタマイシンの合成研究について述べる。

1. 研究目的

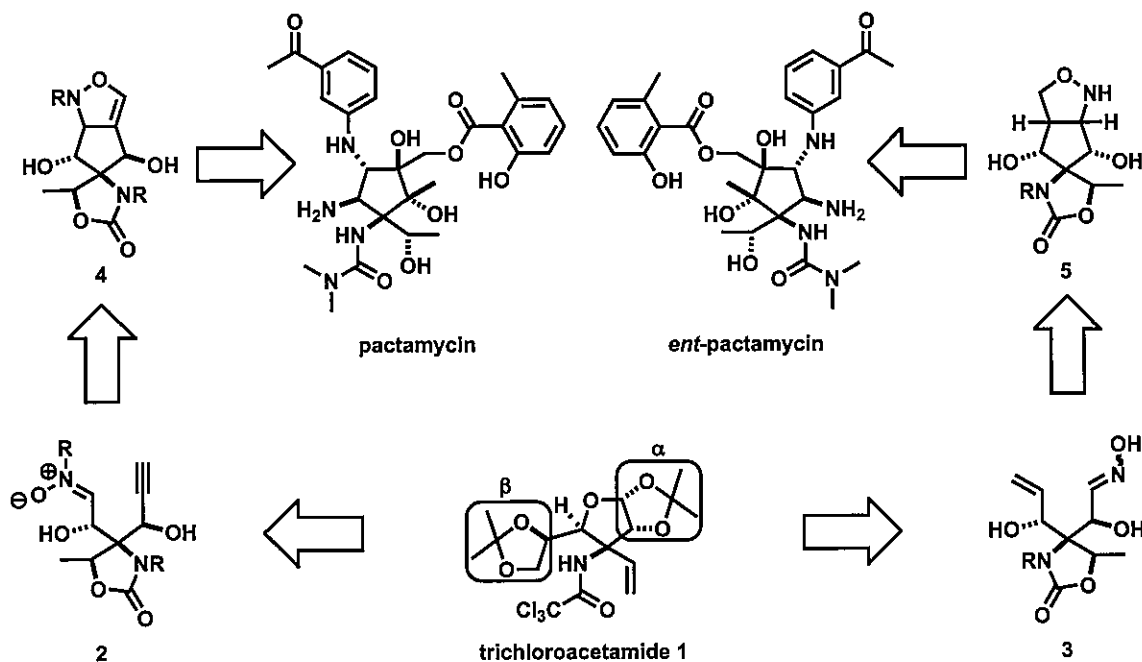
パクタマイシン(pactamycin; 右図)とその類縁体は強力な抗菌活性、抗腫瘍活性、抗原虫活性を有しており、新規医薬品候補として期待されていた。しかし、ヒトの正常細胞に対する毒性も非常に強力であり、選択毒性をいかにして向上させるかが医薬品開発にあたって重要な研究課題となっている。パクタマイシン類縁体の利用は、この課題を解決する方法の1つとして期待されているが、そのためにはパクタマイシンの未解明な構造活性相関を明らかにする必要がある。本研究は、パクタマイシンおよびその類縁体の化学合成を目的としており、それらの生物活性の検証は、薬効や毒性発現にかかわる構造要件の解明に繋がると考えている。これによって得られる成果は、医薬品候補となる新規類縁体の開発やパクタマイシンの構造に基づく新規薬剤候補の合理的分子設計への貢献が期待できる。



2. 研究計画

本研究では、将来的な類縁体合成を見据えたパクタマイシンの全合成ルートの確立を目指している。本研究で標的とする類縁体として、非天然物である *ent*-パクタマイシン(パクタマイシンの鏡像体)とその類縁体にも着目した。*ent*-パクタマイシンは合成化学的にパクタマイシンと等価であり、非天然物であるが故にその生物活性は興味深い。その合成では、合成化学的な付加価値を生み出すべく、パクタマイシンとは似て非なる合成手法を用いることを構想した。そして、ジアセトン-D-グルコースから調製できるトリクロロアセトアミド **1** を基点とし、分子内環化付加反応によるシクロペンタン骨格の構築を経由した合成ルートが、この目的を満たす可能性がある

と考えた(Scheme 1)。すなわち、 α 部位をアルキンに、 β 部位をナイトロンへと変換して化合物 2 を調製し、これを用いた分子内[3+2]環化付加反応によってシクロペンタン骨格を構築することで、環化生成物 4 を合成する。この化合物 4 はパクタマイシンがもつ官能基を導入に必要な足がかりを有しているため、これを用いたパクタマイシンの合成を検討する。一方、 α 部位をオキシムに、 β 部位をビニル基へと変換して化合物 3 を調製し、これを用いたオキシム-オレフィン環化付加反応によって環化生成物 5 が合成できる。この化合物 5 は *ent*-パクタマイシン合成への足がかりとすることができる。このように、トリクロロアセトアミド 1 から同様の手法で化合物 4 と化合物 5 を作り分けることが可能となり、種々の類縁体合成に柔軟に対応できる合成方法論になると期待している。



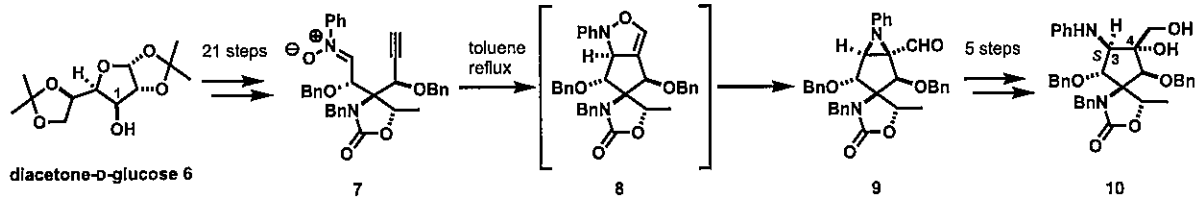
Scheme 1. Concept of Research

3. 研究結果

3-1. パクタマイシンの合成研究

ジアセトン-D-グルコース 6 から 22 工程でアジリジン 9 の合成を達成した(Scheme 2)。すなわち、まずジアセトン-D-グルコース 6 から 21 工程で鍵反応として設定した分子内[3+2]環化付加反応の前駆体であるナイトロン 7 を調製した。得られたナイトロン 7 を用いたこの鍵反応はトルエン還流下で速やかに進行し、環化生成物を単一のジアステレオマーとして得ることができた。得られた環化生成物は当初目的としていたイソオキサゾリン 8 ではなく、それがさらに Baldwin 転位したアジリジン 9 であったが、これもまたパクタマイシンがもつ官能基の導入に必要な足がかりを有していた。アジリジン 9 の立体化学はこの段階では判別できなかったが、アジリジンの開環を経て化合物 10 へと変換した際、その C-3 位の立体配置が判明した。この立体配置はパクタマイシンのものとは異なっていたことから、立体化学の反転を含め、パクタマイシンの全合成に向けて、さらなる合成を検討したが、官能基の選択的な変換が困難であるなど、パクタマイシンを

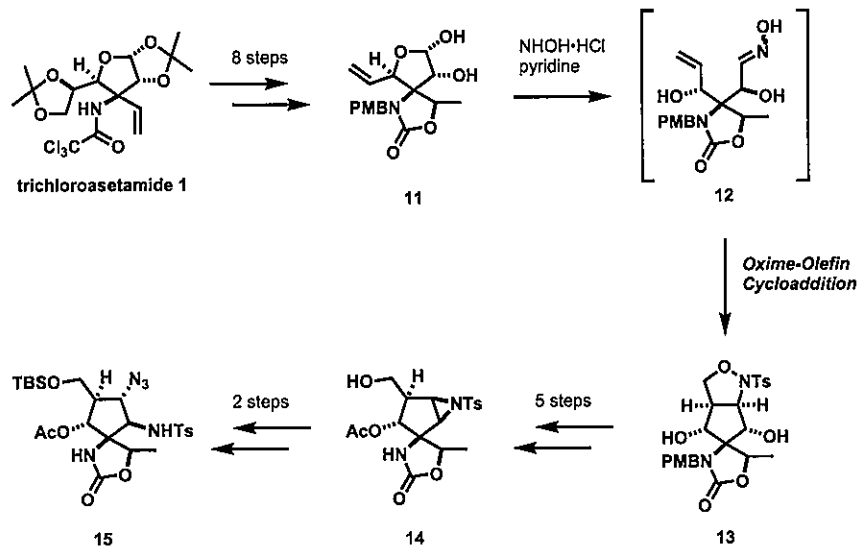
合成するための課題を解決することができず、この合成経路によるパクタマイシン合成を中断すべきであると判断した。



Scheme 2. Result of Synthetic Studies of Pactamycin

3-2. *ent*-パクタマイシンの合成研究

トリクロロアセトアミド **1** から 16 工程でアジド **15** の合成に成功した(Scheme 3)。まず、トリクロロアセトアミド **1** から 8 工程を経てヘミアセタール **11** を調製した。次に、これを用いた分子内オレフィン-オキシム環化付加反応によるイソオキサゾリジン **13** の合成を検討しところ、ヘミアセタール **11** を系内でヒドロキシルアミンと反応させオキシム **12** へと変換したのち、ピリジン還流温度下で環化付加反応は速やかに進行し、イソオキサゾリジン **13** を単一の生成物かつジアステレオマーとして得ることができた。この化合物の C-3 位の窒素官能基の立体化学は予想通り *ent*-パクタマイシンのものと逆であったため、アジリジンの形成および開環による立体化学の反転を計画した。イソオキサゾリジン **13** からアジリジン **14** を調製し、これに対してアニリン誘導体の導入を種々検討したが、現在のところその導入は達成できていない。しかしながら、アジドによる C-3 位への位置選択的なアジリジンの開環には成功し、アジド **15** を得ることができた。これにより *ent*-パクタマイシンがもつ連続した 3 つの窒素官能基を望む立体化学で揃えることに成功した。



Scheme 3. Result of Synthetic Studies of *ent*-Pactamycin