

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 松本信之

論文題目

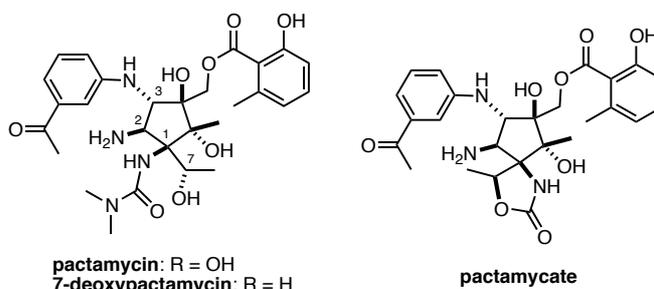
パクタマイシンの合成研究

論文審査担当者

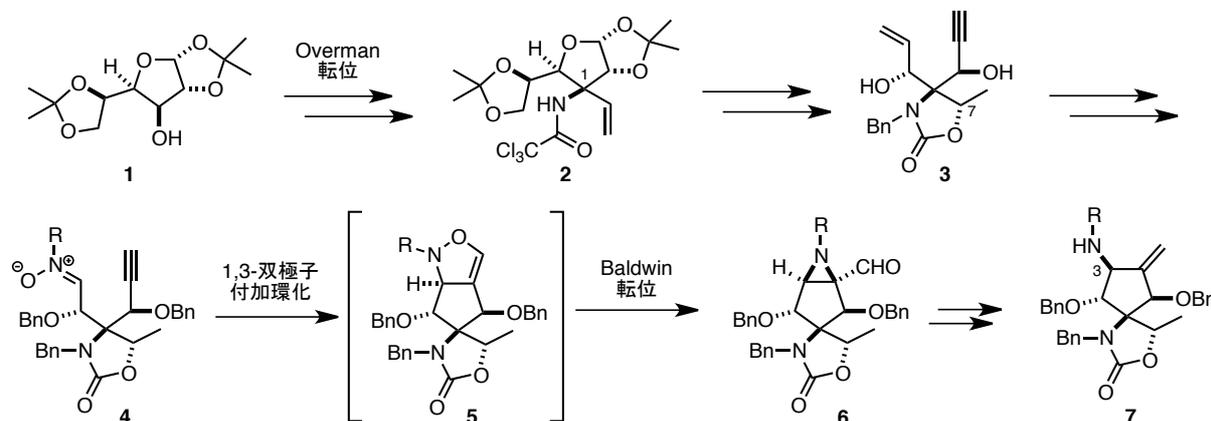
主査	名古屋大学教授	西川俊夫
委員	名古屋大学教授	小鹿一
委員	名古屋大学教授	北将樹
委員	名古屋大学准教授	中崎敦夫
委員	名古屋大学講師	安立昌篤

論文審査の結果の要旨

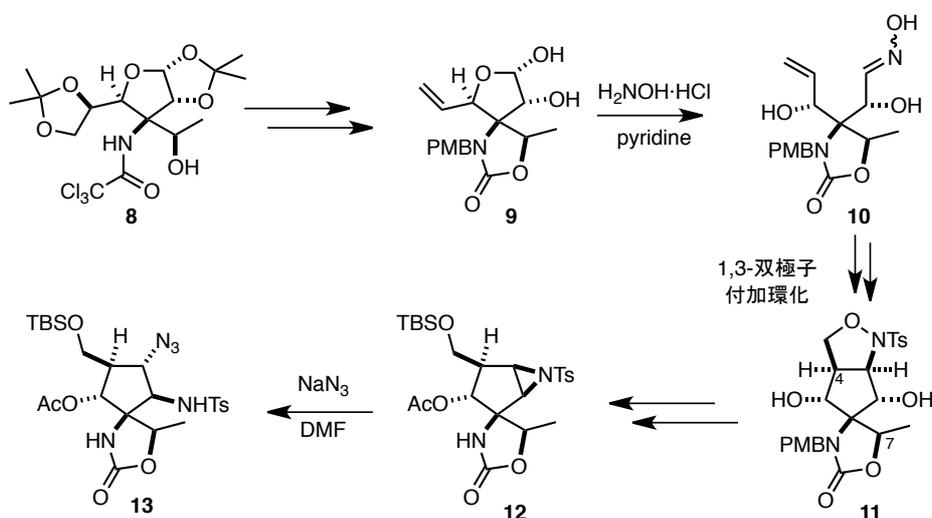
パクタマイシン (pactamycin) は、1962年に単離、1972年に構造決定された抗生物質である。強力な抗菌、抗腫瘍活性を示すが、毒性も強く、医薬品としての開発は断念されている。作用機作は、リボソーム 30s サブユニットに結合しタンパク質合成を阻害する事によるとされているが、近年その誘導体が異なる作用機構で抗腫瘍活性を示すことが報告され、注目されている。一方で、本化合物は、最も構造の複雑なシクロペンタン骨格を有する天然有機化合物の一つで、その化学全合成は極めて困難とされている。松本信之は、本博士論文研究で、パクタマイシンの多様な誘導体供給のための化学合成法の開発を目的として研究を展開し、以下の成果を挙げた。



まず、パクタマイシンの高度に修飾されたシクロペンタン骨格の構築法について検討した。市販されている diacetone-D-glucose (1) から Overman 転位反応を含む数工程によって1位の不斉中心を導入したトリクロロアセトアミド 2 の大量合成法を確立した。次いで、7位の水酸基を導入した後、左右のアセトニドをそれぞれビニル基、アセチレンに変換し化合物 3 を得た。本化合物の二重結合をオゾン酸化してナイトロン 4 に変換し、分子内 1,3-双極子付加反応を検討した。トルエン加熱還流下で反応は進行したが、得られた生成物の構造は、期待したイソオキサゾリン 5 ではなく、アジリジンアルデヒド 6 であった。これは、分子内 1,3-双極子付加反応で生成した 5 が、同条件下で環縮小 (Baldwin 転位) したものと考えられた。予期せぬ生成物が得られたが、本化合物からのパクタマイシンの合成を検討した。化合物 6 のアジリジンを開環し、アリルアミン 7 へと変換したが、2位へのアミノ基の導入が困難であり、本化合物からパクタマイシンへの変換を断念せざるを得なかった。



そこで、次にパクタマイシンの窒素官能基によって修飾されている C1,2,3 位の 3 連続不斉中心を構築できるシクロペンタン骨格の構築法について検討した。なお、この研究では、上記構造の合成法の開発を主目的としたため、出発原料として入手容易な diacetone-D-glucose (1) を使い、パクタマイシンのエナンチオマー（鏡像体）を合成するルートとなっている。まず、前出の化合物 2 から化合物 8 を経てヘミアセタール 9 に変換し、ヒドロキシアミンと脱水縮合させることでオキシム 10 に変換した。この化合物のオキシム-オレフィン間の 1,3-双極子付加反応を検討したところ、ピリジン中加熱還流条件で反応が進行し、期待した生成物 11 を収率良く単一のジアステレオマーとして得ることができた。3 位に窒素官能基を導入するために、11 をアジリジン 12 へと変換し、窒素求核剤による開環反応を検討した。アニリン誘導体では、反応は進行しなかったが、アジドによる開環反応は進行し、13 を収率良く得ることができた。本生成物は、パクタマイシンに含まれる 3 つ全ての窒素官能基が正しい立体配置で導入されており、今後本天然物の合成における重要中間体となることが期待される。なお、最近 D-gluconolactone から diacetone-L-glucose の大量合成法が報告されているので、本法は天然型の立体配置をもったパクタマイシンの合成に利用できる。



以上のように、松本信之は、パクタマイシンの化学合成研究を展開し、パクタマイシンの多様な類縁体を供給する 2 つのルートの開発に成功した。特に、2 つ目の方法は、短工程でパクタマイシンに含まれる重要官能基を導入した中間体が合成でき、今後の天然物およびアナログ合成に大きな役割を果たす事が期待される。ここで得られた成果は、生物有機化学および関連分野の発展に大きな貢献をしたと考えられる。本審査委員会は、松本信之の本論文が博士（農学）の学位論文として十分価値があると認め、論文審査に合格と判断した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 第	号	氏名	松本 信之
試験担当者	主査 西川俊夫、小鹿 一、北 将樹、中崎敦夫、安立昌篤			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>平成29年 9月 5日の学位審査会において、主論文の内容を中心としてこれに関する科目の学識および研究能力について諮問し審査した結果、合格と判断した。</p>				