

アリールナフタレンラクトン類及び
パクタラクタムの全合成

令和元年度

金 泰亭

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	金 泰 亨
主 論 文 題 名： アリアルナフタレンラクトン類及びパクタラクタムの全合成				
<p>本論文は、アリアルナフタレンラクトン類及びパクタラクタムの全合成について述べたものである。</p> <p>緒論では、医薬品開発のためのリード化合物としての天然物の重要性と共にアリアルナフタレンラクトン類及びパクタラクタムについて紹介した。</p> <p>本論第一章では、アリアルナフタレンラクトン類の過去の合成例及び新しい合成戦略による全合成について述べた。アリアルナフタレンラクトン天然物は、古くから多彩な生物活性及び数多くの類縁体を持つことから多くの化学者及び生物学者に注目を浴びており、天然物の効率的な合成研究が多く報告されている。しかし、いずれもアリアル基を有する出発原料からナフタレンラクトン骨格を構築する合成ルートを採用しており、天然物をリード化合物とした医薬化学分野ではほとんど用いられていない。本研究では、誘導体合成に適した効率的な合成法として、先に Hauser-Kraus 環形成反応によりナフタレンラクトン骨格を構築した後、炭素-炭素結合形成反応による様々なアリアル基の導入を行うという方法を開発した。また、これを応用して9つの天然物の合成に成功した。</p> <p>第二章では、まずパクタマイシン及びその類縁体の過去の合成例及び新しい合成戦略によるパクタラクタムの全合成について述べた。パクタラクタムは、放線菌 <i>Streptomyces pactum</i> var. <i>pactum</i> の培養液の微量成分として単離されたシクロペンチオール天然物である。パクタマイシン生産菌から極微量でしか得られず、その分光学的なデータおよび生物活性に関する研究はほとんど行なわれていない。一方、パクタマイシンは、多様な興味深い生物活性を有しているものの、正常細胞に対する強い毒性により臨床的な研究には用いられていない。そこで、パクタマイシンのイミダゾリジノン型類縁体であり、未だ詳細な生理活性に関する研究が行われていないパクタラクタムに着目し、独自の合成戦略に基づき全合成研究を行った。光学活性なL-スレオニン由来のオキサゾリンを出発原料とし、数工程の増炭反応及び閉環メタセシスにより、中心骨格となるシクロペントンを構築した後、基質制御の立体選択的アジリジン化に続く位置選択的アジリジンの開環反応、ジヒドロキシ化およびメチル基の付加を行うことで8置換シクロペンタンコアを合成した。最後は、イミダゾリジノンの構築に続く順次的な官能基変換を行うことでパクタラクタムの報告された構造の全合成を達成した。さらに、この合成品を基にパクタマイシン生産菌の培養液にパクタラクタムが存在することを明らかにした。</p> <p>総括では、それぞれの結果を簡潔にまとめた。</p>				

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	<input type="checkbox"/> "KOU" <input type="checkbox"/> "OTSU" No. *Office use only	Name	TAEJUNG KIM
Thesis Title			
Total Synthesis of Arylnaphthalene Lactones and Pactalactam			
Thesis Summary			
<p>- Chapter 1. Total Synthesis of Arylnaphthalene Lactones</p> <p>Arylnaphthalene lactone natural products are plant-derived lignan compounds that have a wide range of biological properties. The simple structure having 17 carbons main body of aryl naphthalene lactones can be used as a template for lead compounds in the development of new drugs that are derived from natural products. These natural lignans have been efficiently prepared by numerous synthetic strategies. However, it has been limited to afford aryl naphthalene lactone natural products derivatives that have sensitive functional groups on the aryl moiety. In this research, we have demonstrated a new synthetic approach for the preparation of the naphthalene lactone skeletons by employing the Hauser–Kraus annulation, and successfully synthesized various biologically active 9 aryl naphthalene lactone natural products.</p> <p>- Chapter 2. Total Synthesis of Pactalactam</p> <p>Pactalactam, with a densely functionalized aminocyclopentitol core featuring six contiguous stereogenic centers, was isolated from a fermentation broth of <i>Streptomyces pactum</i> var. <i>pactum</i> as a minor component in 1980. Pactamycin, a major component of the above culture broth, has a wide range of biologically attractive properties and a unique chemical structure. However, its development as a clinical drug was curtailed due to its broad and potent cytotoxicity. Therefore, the synthesis of pactalactam an imidazolidinone-type pactamycin analog, has focused on the development of new synthetic strategy, and securing biological research data and chemical information. The cyclopentane framework was obtained by means of ring-closing metathesis (RCM) and aldol coupling with L-threonine-derived optically active oxazoline. The key steps were the substrate-controlled stereoselective aziridination and the regioselective aziridine ring-opening by azide for the construction of three-continuous amino groups, face-selective dihydroxylation, and addition of methyl anion on the octa-substituted cyclopentane core. Finally, reductive oxazoline ring-opening reaction, construction of the imidazolidinone moiety, 3-acetylphenyl group introduction by Cu-catalyzed C-N bond formation, primary alcohol-selective acylation and sequential deprotection gave reported structure of pactalactam. Furthermore, the existence of pactalactam in culture broth of pactamycin-producing <i>Streptomyces</i> sp. was revealed by comparison of synthetic sample.</p>			