

氏名(本籍)	木村智之(静岡県)		
学位の種類	博士(理学)		
学位記番号	博甲第4514号		
学位授与年月日	平成20年1月31日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	数理物質科学研究科		
学位論文題目	<b>Synthetic Studies on Mycalolide B, an Actin Depolymerizing Marine Macrolide</b> (海洋産アクチン脱重合物質 Mycalolide B の合成研究)		
主査	筑波大学教授	理学博士	木越英夫
副査	筑波大学教授	理学博士	関口章
副査	筑波大学教授	理学博士	新井達郎
副査	筑波大学教授	工学博士	鍋島達弥

## 論文の内容の要旨

アクチンは、大部分の真核細胞に含まれているタンパク質であり、細胞分裂、移動などの重要な生物現象の係わる細胞骨格を形成している。アクチンと相互作用する有機小分子はほとんど知られていなかったが、最近になって腫瘍細胞に対して細胞毒性を持ついくつかの海洋天然物がアクチンと結合することが判明してきた。さらに、アクチンが細胞分裂のチェックポイントに関与するなどの報告も加わり、抗がん剤の分子標的となる可能性が認識されている。

Mycalolide Bは、三重県産の海綿より単離された化合物であり、腫瘍細胞に対して強い細胞毒性を持つとともに、アクチンの重合を阻害し、脱重合を促進する活性を持つ。この化合物は、13個の不斉炭素を持つ大環状ラクトンであり、末端エナミド構造やトリソキサゾールなど特徴的な官能基を持つ特異な構造であり、未だ化学合成されていない化合物である。著者は、この化合物の構造と生物活性に着目し、さらなる生物活性試験や構造活性相関研究への試料提供を目指して、合成研究を行った。

まず、合計研究に先立って、逆合成解析を行った。一般に、複雑な化合物を合成するためには、いくつかのフラグメントに分けて合成し、それらを結合させてゆく収束的な合成戦略が有効であるので、本合成研究においても、その戦略を用いた。フラグメントの連結には、交差オレフィンメタセシス、Horner-Emmons反応、大環状ラクトン化反応を鍵段階に用いることとした。

側鎖部分の合成には、クロチルボレーション反応とEvansアルドール反応を鍵反応として用い、立体選択的にフラグメントを合成した。さらに、別途合成したフラグメントとJulia反応を用いて連結させて、側鎖フラグメントを合成した。この合成の中で、選択的シリルエーテル除去反応、立体選択的アリル化反応の条件を精査し、満足できる収率で目的物を調製できる経路を開発した。その結果、市販の1,3-プロパンジオールより22段階、通算収率5.1% (1段階当たりの平均収率87.4%)で側鎖フラグメントの合成を達成した。

トリソキサゾール部分については、数種類の合成経路を検討した。最初に、一番直裁的な有聲(オキサゾール前駆体としてセリンのトリペプチドを作成し、それを一挙に環化する方法)を試みようとしたが、セリントリペプチド誘導体の有機溶媒に対する溶解性が悪いため断念した。次に、オキサゾールをC末端

から順次合成する方法を試みたが、中間体の末端オレフィン部が不安定なために目的物が合成反応の最中に重合することが分った。そこで、不安定な末端オレフィン部の導入を遅らせて、中央のオキサゾール環の形成を最後の段階とする方法を試みたが、この方法でも末端オレフィン部が分解した。そこで、末端オレフィン部の導入を合成の最終段階とする合成戦略を用いることにより、満足すべき収率でトリソキサゾールフラグメントが合成できるようになった。市販のセリンメチルエステルから 20 段階、通算収率 0.14% (1 段階当たりの平均収率 72%) であった。

両フラグメントの連結には、交差オレフィンメタセシス反応を用いることにしたが、ビニル置換オキサゾール誘導体と単純オレフィンとの間の交差オレフィンメタセシスは報告されておらず、反応条件の検討より開始した。オレフィンメタセシスは、最近の Grubbs らの精力的な研究により、さまざまな官能基が存在しても適用できる汎用性の高い反応となっているが、トリソキサゾール化合物の交差オレフィンメタセシスには一般的な Grubbs 触媒は利用できなかった。そこで、Hoveyda-Grubbs 触媒を用いることにより、満足できる収率でカップリング生成物を得ることができた。この結果、Mycalolide B の重要合成中間体である C7-C35 フラグメントの合成を達成した。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、未だ合成例のない Mycalolide B の重要合成中間体の効率的合成を示したものである。Mycalolide B は多くの不斉中心と特異な官能基を持つ構造的な点と細胞毒性やアクチン脱重合活性を持つ生物活性の点で合成化学者に注目されている化合物である。本合成研究では、天然物に 13 個存在する不斉炭素のうち、11 個の不斉炭素が適切な有機合成反応を用いることにより立体選択的に導入されている点と、トリソキサゾール部分を含む特異な骨格も効率的な合成戦略で構築されている点で、合成化学的に高く評価される。この合成研究により、Mycalolide B およびその類縁体の合成への確かな道が拓かれ、類似の化合物の合成研究への大きな知見となった。また、Mycalolide B およびその類縁体の生物活性評価を通して、アクチンの生物機能および海洋天然物の抗腫瘍性に関する生命科学研究への波及効果も大いに期待できる。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。