

氏名(本籍)	佐藤洋輔(宮城県)
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博甲第6007号
学位授与年月日	平成24年3月23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	Synthetic studies of cytotoxic polyketides and an antifeeding terpene (腫瘍細胞増殖阻害活性を有するポリケチドおよび昆虫摂食阻害活性を有するテルペンの合成研究)

主査	筑波大学教授	理学博士	木越英夫
副査	筑波大学教授	工学博士	鍋島達弥
副査	筑波大学	理学博士	赤阪健
副査	筑波大学教授	理学博士	市川淳士

論文の内容の要旨

本博士論文は腫瘍細胞増殖阻害活性を有するポリケチドと、昆虫摂食阻害活性を有するテルペンの合成研究についてまとめたものであり、以下の5つのChapterから構成されている。

まずChapter 1ではGeneral introductionとして天然物の合成の意義について記述されている。また本博士論文で行った研究についての概要が記述されている。

Chapter 2では腫瘍細胞増殖阻害物質ピセライドA、Bの合成研究の詳細が記述されている。ピセライド類は所属研究室において、沖縄県の備瀬海岸に生息するホヤより単離されたポリケチドである。類縁体として上江田および上村らによって単離されたハテルマライド類がある。これら天然物は様々な腫瘍細胞に対して強力な増殖阻害活性を有しており、なかでもヒト乳癌細胞やヒト大腸癌細胞に関しては市販の抗癌剤であるシスプラチンよりも強力な増殖阻害活性を有している。にもかかわらずブラインシュリンプに対しては毒性を示さないことから、副作用の少ない抗癌剤のリード化合物になりうる有用な天然物である。その魅力的な生物活性から、ハテルマライド類に関しては当研究室を含め多くの合成研究と詳細な生物活性測定がおこなわれている。しかし、ハテルマライド類と同等の生物活性を有するピセライド類に関しては、合成研究および詳細な生物活性測定は行われていない。そこで本博士論文ではピセライド類の詳細な生物活性試験を行うべく、当研究室で開発されたハテルマライド類の合成経路に基づいて、特に活性の強いピセライドA、Bの合成研究を行った。研究の結果、ハテルマライド類の合成中間体を出発物質として得られた共役ジエンに対して位置選択的ジヒドロキシ化を行うことで、ピセライドの全合成における重要中間体を合成した。しかし、ジヒドロキシ化の収率や再現性に問題が残ったので、さらなる検討を行い、二酸化セレンを用いた位置選択的アリル酸化を鍵反応とした合成経路を開発した。この位置選択的アリル酸化においては、アリル位に電子吸引性アシル基を導入しておくことで、その位置選択性を向上させることができた。本研究で見出したアリル酸化は、従来のアリル酸化の適用範囲の拡張に寄与していると考えている。そしてこの位置選択的アリル酸化を利用することで、収率、再現性よく重要中間体を合成することができた。そこで得られた重要中間体に対して、アルドール反応を利用した炭素鎖の伸長、および、山口マクロラクトン化反応を利用したマクロ

ラクトン化によって、ピセライド A、B のマクロラクトン部の構築に成功した。今後は、野崎-檜山-岸反応を利用した側鎖部の導入により、ピセライド A、B の全合成を達成する予定である。

Chapter 3 では腫瘍細胞増殖阻害物質ハリコブレライドの合成研究の詳細が記述されている。ハリコブレライドは海水魚ヤナギベラの消化管内に生息する放線菌より単離されたポリケチドである。マウス白血病細胞に対して強力な増殖阻害活性を有している。その魅力的な生物活性にもかかわらず詳細な生物活性測定は行われていない。そこで本研究では生物活性測定のための標品供給を目的として、ハリコブレライドの合成研究を行った。その結果、ジチアンを用いた立体選択的な炭素鎖の伸長と、 α 選択的グリコシル化を鍵反応としてハリコブレライドのグリコシルラクトール部分の効率的合成経路を開発した。

Chapter 4 では昆虫摂食阻害活性物質ピサボラノイドの全合成について記述されている。ピサボラノイドはニホンスギより単離されたセスキテルペンであり、トノサマバッタへの摂食阻害活性を有している。この生物特異的な摂食阻害活性から、ピサボラノイドは新たな農薬のリード化合物になりうる有用な天然物である。しかしながらその立体化学はいまだに未決定であったため、全合成によって立体化学の決定を行うこととした。本博士論文において、立体選択的分子内エン反応とプレニル基の導入を鍵反応としてピサボラノイドの全合成を行い、その絶対立体化学 1S、3R、6R を決定した。

Chapter 5 では本博士論文におけるまとめを記述されている。また、本研究で見出された反応は、様々な有機天然化合物を合成するにあたり有用な知見となり、今後の天然物合成の基盤になることを期待する。

審査の結果の要旨

本研究では、腫瘍細胞増殖阻害活性や昆虫接触阻害活性を有するポリケチド類やテルペンについて、合成研究を行った。その研究の過程で、必要とする化合物を合成するために適した合成経路を開拓するとともに、複数の二重結合の存在下で期待する二重結合のみを酸化（ジヒドロキシ化）する方法や、位置選択的なアリル酸化反応を開発した。特に、位置選択的アリル酸化反応では、反応の位置選択性を制御する因子として、アリル位のアシロキシ基の電子求引性の重要性を提案し、実際にアシロキシ基の調節によって、位置選択性の制御が可能であることを示した。

本研究は、さまざまな構造を持つ生物活性天然有機化合物に対する合成法の開拓を行ったものであり、合成有機化学分野、天然物有機化学分野において有益な知見を提供したものとして評価される。

平成 24 年 2 月 13 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、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。