





## 学位論文審査報告書

報告番号	北里大 乙 第 <b>1610</b> 号	氏 名	渡邊 彰人
論文審査担当者	(主査)	北里大学教授 藤井 秀明	
	(副査)	北里大学教授 浅見 行弘	
	(副査)	北里大学准教授 白畑 辰弥	
	(副査)	北里大学准教授 岩月 正人	
<p>[論文題目]</p> <p>「北里微生物ライブラリーから見出された有用大環状天然物 Verticilide および Actinoallolide A の全合成研究」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>渡邊 彰人 氏の論文は、北里研究所において見出された大環状天然物 Verticilide および Actinoallolide A の全合成研究に関するものである。24 員環のデブシペプチドである Verticilide は、リアノジン受容体に対してリアノジンと拮抗する化合物であり、新規殺虫剤になることが期待される。一方、Actinoallolide A は 12 員環マクロラクトン骨格を母骨格とする抗トリパノソーマ活性を有する化合物である。</p> <p><u>Verticilide の全合成研究</u></p> <p>Verticilide は、所属研究室において、既に液相合成法および固相合成法により全合成が達成されている。しかし、液相合成法は、分析操作やシリカゲル精製等の煩雑な操作が必要であり、Verticilide の全合成的な誘導体合成には不向きである。一方、固相合成法は液相法の問題点の一部を克服し、パラレル合成法にて数多くの誘導体合成を可能にしたが、反応効率が悪いため過剰の試薬が必要になる等の問題点があった。これらの問題点を解決する目的で、渡邊氏は疎水性タグ法に着目した。疎水性タグ法では、化合物に TAGa と呼ばれる疎水性タグを導入することにより、非極性溶媒中では溶液として取り扱うことが可能となり、液相合成法の場合と同様に効率よく反応を進めることができる。また、非極性溶媒の溶液に適切な量の極性溶媒を加えると化合物が固体として析出してくるため、固相合成法の場合と同様に効率良く未反応試薬等の不純物と分離することが可能となる。疎水性タグ法により Verticilide の全合成を達成し、精製工程を最終段階におけるシリカゲルカラム精製 (1 回) にすることが可能となり、工程数の短縮および全収率の向上を達成した。本合成法は固相合成法のように各工程の後処理が簡便となるため、自動合成による誘導体合成への応用も可能であるだけでなく、液相合成法の反応効率性、経済性を備えていること</p>			

から標的化合物の大量合成にも適応可能である。本疎水性タグ法は Verticilide の創薬展開への強力なツールとなることが大いに期待出来るものである。

#### Actinoallolide A の全合成研究

Actinoallolide A を 3 つのパートに分割し、各々を連結することにより Actinoallolide A の全炭素を有する鎖状化合物を合成し、光延反応によるマクロエーテル化反応、Birch 還元続くオゾン酸化による  $\beta$ -ケトエステル構造を構築し、最後にヘミアセタール構造を構築するという合成戦略を立案した。実際に検討したところ、光延反応によるマクロエーテル化反応が進行せず、 $\beta$ -脱離のみが進行する結果となった。炭素鎖を短くした化合物ではマクロエーテル化反応は進行したが、生成物は所望する 12 員環マクロエーテルではなく 16 員環マクロエーテルであった。種々検討を加えた結果、12 員環マクロエーテルを構築することには成功できたものの、 $\beta$ -ケトエステル構造の構築を達成することはできず、合成戦略を変更せざるを得なくなった。一方、予想外の生成物であった 16 員環マクロエーテル体をモデル化合物とした検討においては、 $\beta$ -ケトエステル構造を構築できることを見出した。そこで、合成戦略を変更し、まず 16 員環マクロエーテル化、続いて  $\beta$ -ケトエステル構造まで構築した後、トランスラクトン化反応により 12 員環マクロラクトンとして Actinoallolide A を合成する方法を立案し、その合成に着手した。当初の合成戦略に基づく Actinoallolide A の全合成には至らなかったが、合成中間体の反応性等を明らかにし、新たな合成戦略を提示するに至った。

本論文は、生命科学における有機化学および創薬科学分野の発展に大きく寄与するものであり、生命科学領域の業績として高く評価できる。

以上のように、渡邊氏より提出された学位論文の審査と面接の結果、同氏は博士（生命科学）の学位を授与するに値すると判断した。