

## 論文内容の要旨

申請者氏名 Ade Arsianti

The high rate of world population growth can facilitate the spread of the diseases, resulting in rapid emergence of new diseases and old diseases that have shown resistance to current drugs. This fact causes the search for new, safe and more effective drugs that would be a major challenge to current research in medicinal chemistry. Considering that research and development of new drugs which have complex structure are too difficult, expensive, and time-consuming, consequently, analogue synthesis has emerged as a promising strategy to seek new synthetic drugs due to its short duration and high probability to get a more active compound by modifying the structure.

The nine-membered dilactone, UK-3A and antimycin A<sub>3</sub>, are very active agents which showed a potent antibiotic activities and strongly inhibited the growth of various kinds of cancer cells. The significant antibiotic anticancer activities of UK-3A and antimycin A<sub>3</sub>, inspired me to carry out the synthesis of their novel analogues and examine its biological activities. In this research, the structure of UK-3A was modified by opening nine-membered dilactone ring system, replacing 3-hydroxypicolinate moiety with 2-hydroxynicotinate moiety, and varying the side chain of the ester group. Furthermore, antimycin A<sub>3</sub> analogue was targeted by expanding the nine-membered dilactone ring to be a polyhydroxylated 18-membered tetralactone ring.

The novel UK-3A analogues were synthesized through three step reactions from L-Serine by esterification with *n*-butanol, amidation with 2-hydroxynicotinic acid and esterification with the corresponding carboxylic acids gave **AD-1**, **AD-2** and **AD-3**. Brine shrimp assay on *Artemia salina* of UK-3A analogues has assigned them as non-toxic compounds, whereas the antibiotic activity evaluation showed the analogue **AD-3** which bears octanoyl group, has a greater activity as growth inhibitor of *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus* compare to antimycin A<sub>3</sub> and the original UK-3A.

Synthesis of a new polyhydroxylated 18-membered analogue of antimycin A<sub>3</sub> was commenced with commercially available Boc-L-Threonine and was achieved by way of one-pot homocoupling ring-closing metathesis reaction and Sharpless asymmetric dihydroxylation. Cytotoxicity of the analogue and some synthetic intermediates were evaluated as inhibitors of cancer cell growth against HeLa cells, breast MDA-MB-231 cells and prostate PC-3 cells. The 18-membered tetraol intermediate showed cytotoxicity against HeLa cells, breast MDA-MB-231 cells and prostate PC-3 cells. The IC<sub>50</sub> against those cells showed that the analogue had a greater anticancer activity than that of the original antimycin A<sub>3</sub>.

氏名	Ade Arsianti
----	--------------

(論文審査結果の要旨)

近年、薬剤耐性を示す疾患が散見されるようになり、その耐性を凌駕する新薬開発が益々重要となっているものの、全く一からの新薬の開発には多くの時間と莫大な費用がかかる。一方、既存の薬理活性物質に類似した構造を持つ類縁体の合成は、短い時間で、より優れた薬効の化合物を開発できる可能性を有しているばかりでなく、その薬理活性物質の構造活性相関に重大な知見を与えることになる。この観点から、本論文では、菌類から単離された抗菌活性物質 UK-3A と抗がん活性物質 Antimycin A<sub>3</sub> の類縁体の合成とそれらの生理活性の評価を行い、以下の結果を得た。

### 1. 新規なUK-3A類縁体の合成と生理活性評価

抗菌活性物質UK-3Aの9員環ジラクトンを開環した鎖状構造に、3-ヒドロキシピコリン酸側鎖に代えて入手容易な2-ヒドロキシニコチン酸側鎖を導入した類縁体をデザインした。市販のL-セリンから、ブタノールによるエステル化、2-ヒドロキシニコチン酸とのアミド化、さらに残る水酸基と種々のカルボン酸とのエステル化により、酢酸、ジヒドロケイ皮酸及びオクタン酸部位を有する三種の類縁体の合成を達成した。Brine Shrimp Lethality試験により、これら3種の化合物は毒性を示さないことを見出した。また、抗菌活性の評価では、オクタン酸誘導体において、*Bacillus subtilis* と *Staphylococcus aureus* の菌株に対し、参照化合物の Antimycin A<sub>3</sub> より高い活性を有することを明らかにした。

### 2. 新規なAntimycin A<sub>3</sub>類縁体の合成と生理活性評価

抗がん活性物質 Antimycin A<sub>3</sub> の9員環ジラクトンを拡張して18員環テトララクトン構造とし、さらに二つの3-ホルムアミドサルチル酸側鎖と四つの水酸基を有する類縁体をデザインした。市販のBoc-L-トレオニンから、アリルアルコール次いでアクリル酸とエステル化、Zhan触媒を用いた閉環メタセシスによる18員環構築、脱保護、サルチル酸側鎖のダブル導入、Sharpless不斉ジヒドロキシル化による四つ水酸基の導入、脱保護により目的の類縁体の合成を達成した。この立体構造をX線結晶構造解析により確定するとともに、子宮がん、乳がん、前立腺がん細胞に対する生理活性試験をいくつかの合成中間体も含めて行い、合成した類縁体が Antimycin A<sub>3</sub> を上回る薬効を示すことを見出した。

以上のように、本論文では抗菌活性物質 UK-3A と抗がん活性物質 Antimycin A<sub>3</sub> の類縁体を合成し、それらが元の天然物よりも優れた生理活性を示すことを見出した。これらの研究は、創薬科学的、学術的研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。