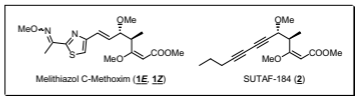


# 28G-pm16

抗真菌性物質 Melithiazol C-Methoxim の全合成と選択毒性発現における構造的要因の解明

○山口 亮<sup>1</sup>, 宮井 貴弘<sup>1</sup>, 内呂 拓実<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>東京理大薬, <sup>2</sup>DDS研究センター)

【目的】 Melithiazol C-Methoxim (**1E**, **1Z**)は、これまでに報告された天然由来の  $\beta$  置換型  $\beta$ -メトキシアクリレート抗生物質 ( $\beta$  置換型 MOAs) の中で最も良好な選択



毒性を示すことが明らかにされている。一方、演者らの研究室では、Diene 構造をもつ  $\beta$  置換型 MOAs である SUTAF-184 (**2**)が、**1**よりも強力な抗真菌活性と優れた選択毒性を示すことを見出している。そこで演者らは実際に **1E**, **1Z**を合成し、それらの生物活性および標的分子との結合状態を **2**と詳細に比較検討することにより、**2**の優れた選択毒性の発現が脂溶性、分子サイズ、チアゾール環部位の有無のいずれに起因するものであるかを明らかにすることを目的として研究を行った。

【方法・結果】 (*R*)-3-ヒドロキシイソ酪酸メチル **3**を出発原料として用い、9段階の反応により MOA 部位をもつ中間体 **4**を得た。さらに TMS 基を除去した後、ヒドロスタニル化を行うことにより、ビニルスタナン **5**に導いた。この **5**と別途合成したチアゾール環部位とを Stille coupling 反応を用いて連結することにより、目的とする **1E**, **1Z**の合成を達成することができた。これらの化合物の各種生物活性および標的分子との結合状態について検討した結果、選択毒性の発現に関する新たな知見を得ることができたので、合わせて報告する。

