



梅澤大樹

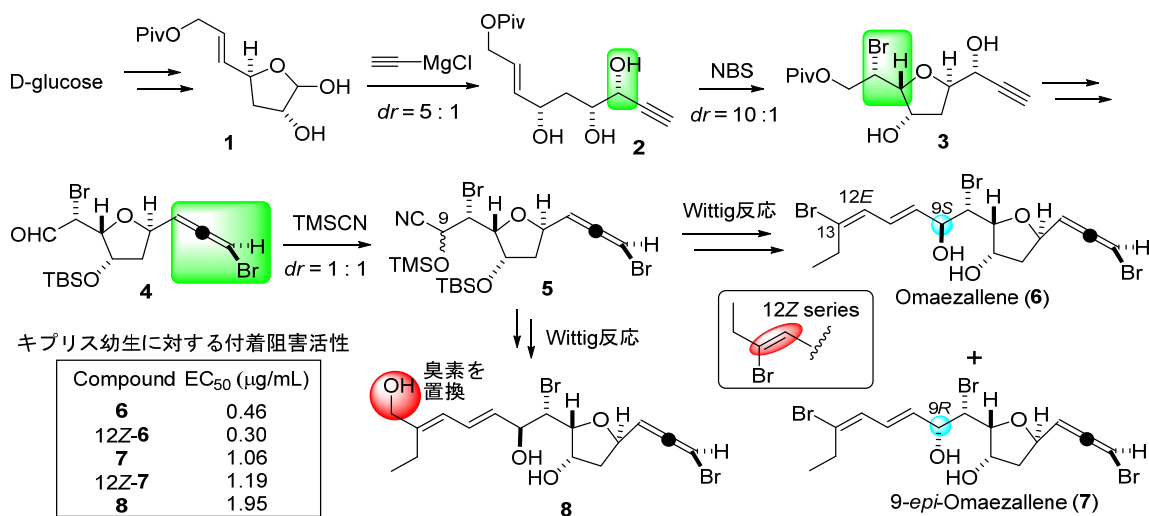
(北海道大学 大学院地球環境科学研究所 物質機能科学部門)

「分子プローブ合成を指向した含ハロゲン天然物の全合成」

自然には、様々な天然有機化合物(天然物)が存在している。これらは、生物間相互作用に対して重要であり、その作用機序を解明することで、生命現象の理解へと繋がる。作用機序解明のため、分子プローブ(蛍光官能基化した天然物など)は有力なツールとなるが、天然品からの合成は困難であり、全合成が有力な手段となる。特に、全合成の最終段階で所望の官能基を自在に導入できれば、多様なプローブが供給できる。本研究では、2種の含ハロゲン天然物の分子プローブ合成を指向した全合成に取り組んだ。以下に概略を示す。

1. Omaezallene の全合成および誘導化

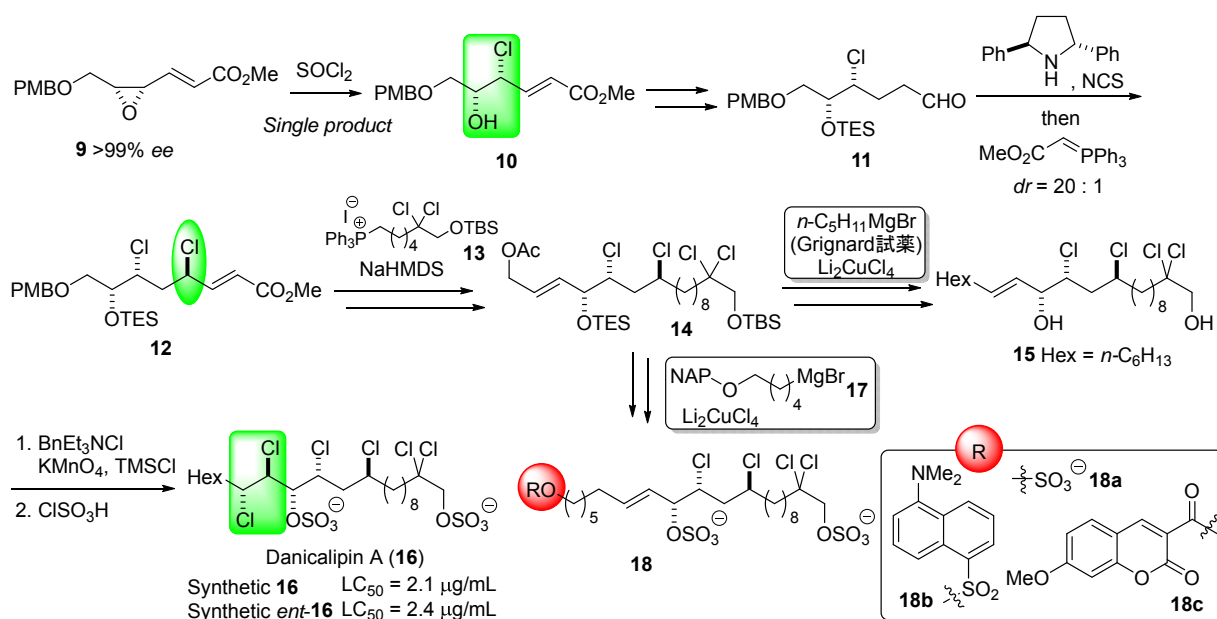
Omaezallene (6)は紅藻から単離され、フジツボのキブリス幼生に対する強い付着阻害活性を示す一方、低毒性が特徴である。作用機序を理解することで、本化合物をリードとした新規付着阻害化合物の創生が期待できる。また、単離当初、9位の立体配置が不明瞭であった。プローブ合成に向けて、構造確定が必須であり、合成による確定も視野に入れて全合成に着手した。グルコースから得られる1へのGrignard試薬の付加と、NBSによる環化反応はそれぞれ高い選択性で進行した。ブ



ロモアレンを導入した **4** を経由し、**9** 位に関する 2 種のジアステレオマー **5** を得た。これらを分離後、それぞれを **6** および *9-epi-Omaezallene* (**7**) へと導いた。合成品の NMR と比旋光度が、天然のそれらと一致したことから、絶対立体配置を確定した。本合成で得た 12 位の幾何異性体、異なる Wittig 試薬を用いた **8** の付着阻害活性試験の結果、**9** 位の立体配置および 13 位臭素の活性に対する重要性を示すとともに、Wittig 試薬の使い分けによる分子プローブ合成の可能性を開拓できた。

2. Danicalipin A の全合成および分子プローブの合成

Danicalipin A (**16**) は、Brine shrimp に対する毒性を示す一方、その作用機序は解明されていない。**16** は直鎖アルカン上に硫酸エステルと複数の塩素原子が置換した、他に類を見ない構造を持ち、生物活性および化学構造の両面から興味を集める化合物であり、作用機序解明のための分子プローブの開発を目指して全合成に着手した。既知の光学活性エポキシド **9** から **10** を単一の生成物として得た。**10** を **11** とし、有機触媒を用いる α -クロロ化を試みた。検討の結果、高いジアステレオ選択性で **12** を得た。この位置の塩素導入は、他のグループでは低い選択性であり、ユニークな導入法を見出すことができた。**12** から、**13** とのカップリングを経て **14** とし、Grignard 試薬を用いる置換反応により **15** を得た。最後に、ジクロロ化と硫酸エステル化で、**16** の全合成を達成した。**16** およびその鏡像異性体 *ent-16* の半数致死濃度 (LC₅₀) を測定したところ、両鏡像異性体間で差がないことを明らかにした。本合成経路を応用し、合成終盤で **17** を用いて、末端の官能基化に成功した。これより、**16** の両親媒性が消失したトリ硫酸エステル **18a**、蛍光官能基を導入した **18b** および **18c** を合成した。これらは、**16** の作用機序解明に向けて有力な分子プローブとなることが期待できる。



この度、日本化学会北海道支部奨励賞に選出して頂き、大変光栄に存じます。このことは、様々なサポートを頂いた松田冬彦教授、共同研究を進めて頂いた沖野龍文准教授、そして一生懸命に各研究に励んでくれた学生諸氏の努力の賜物であり、改めて御礼申しあげます。本奨励賞に満足することなく、北海道から新しいケミストリーを発信すべく、日々の研究に邁進していく所存です。