

ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-2. 天然有機化合物とそのモデル化合物の化学合成
小項目	1-2-13. 天然物の合成およびそれに有効な合成法の開発

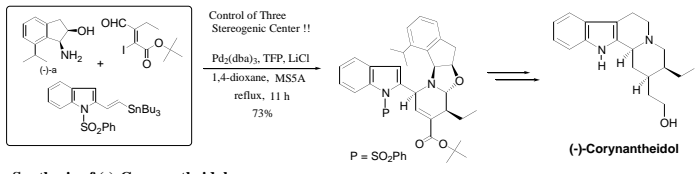
**概要**

生命は様々な現象を引き起こすが、それに関与する有機低分子の多彩な働きに焦点を当て、これらの作用機構を有機反応として明らかにする。すなわち、有機合成の力量を最大限に発揮しながら、合成方法論の開発に始まり、生体現象を解明するために鍵となる作用分子の効率的な供給を果たし、次いで、それをシーズとした効果的なツール分子を創製する。さらにそれを用いて、生体現象を分子の挙動として理解することを図る。

**現状と最前線**

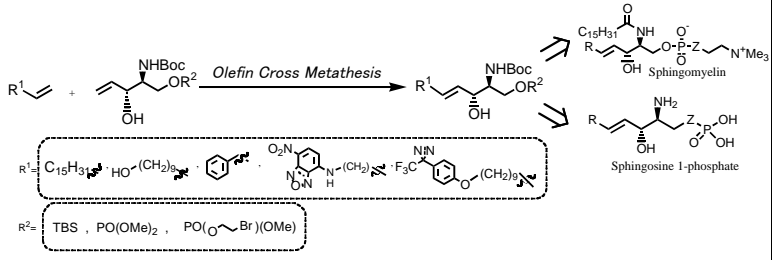
**1. 酵素阻害機構に学ぶ新規アルカロイド不斉合成戦略の開発**

アルデヒドテルペノイドによる加水分解酵素阻害機構の解明において、素速い6π-アザ電子環状反応を見出している。これを、ワンボット不斉アザ電子環状反応へ展開することによって、多置換キラルピペリジンの一般的な合成法へと発展させ、アルカロイドの新たな合成戦略として開発している。すなわち、2方向可能な逆旋的回転をsp<sup>3</sup>不斉を足がかりとして一方向へ制御し、高い立体選択性で不斉アザ電子環状を実現した。さらに、原料である3成分をPd(0)触媒存在下に混ぜ加熱するだけで、2あるいは3ヶ所での立体化学を制御しながら4つの結合を一挙に形成させ、3置換ピペリジン等価体の合成に成功している。この新たな不斉多成分連結反応を用い、インドールアルカロイドなどの不斉全合成を達成した。



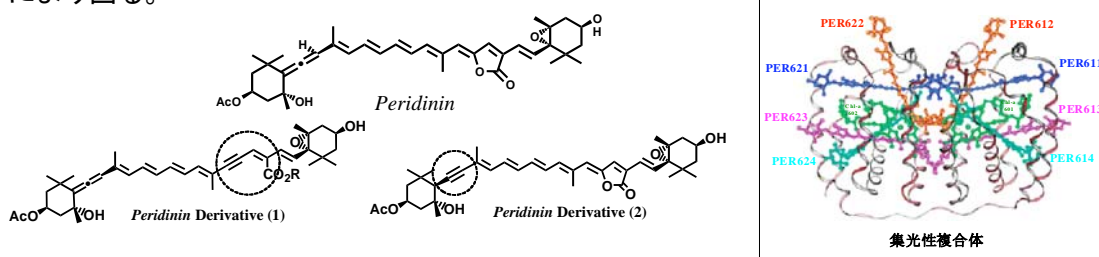
**2. スフィンゴ脂質の生体内挙動解明に向けたツール分子の開発**

スフィンゴ脂質は、異細胞の認識やアポトーシスに関与し、生体内情報伝達物質として、また、その一種であるスフィンゴミエリナーゼは、細胞膜の情報伝達を担うラフトの主要構成成分として大きな注目を集めている。そこで我々は、4種類の主要なスフィンゴ脂質の供給と、それらの蛍光標識化および光親和性標識化類縁体の供給、さらに、加水分解される酸素原子をC, N, S, CF<sub>2</sub>に置き換えた類縁体の供給を、同じ方法で実現できる合成法を開発し確立した。



### 3. 海洋の光合成エネルギー伝達機構解明に有効なペリジニン類縁体の開発

多官能性カロテノイドであるペリジニンは、海洋微生物の光合成において極めて効率よいエネルギー伝達を果たすことが、その集光性複合体の構造解析より明らかにされている。しかし、その詳細な機構や特徴的な官能基の役割は不明である。そこで、ペリジニンの特徴的な官能基であるアレンや $\gamma$ -イリデンブテノリドを修飾した多様な類縁体の合成を、先に開発したペリジニンの効率的合成法により実現し、上記問題解明を、これらを用いて分光学者との共同研究により図る。



#### 将来予測

1. 高立体選択的なワンポット不斉アザ電子環状反応は現在のところ、不斉源として7-アルキルシス-アミノインダノール誘導体を用い成功している。しかし、この不斉源の回収と再使用は実現していない。これらの課題を解決し、さらに、キラルな不斉触媒を用いたワンポット不斉6 $\pi$ -アザ電子環状反応の実現を目指す。これは、触媒の中心不斉を利用してオービタルの回転方向を制御するもので、究極の効率よい不斉環状反応と言えよう。
2. スフィンゴミエリナーゼは、スフィンゴ脂質代謝における鍵酵素と位置づけられるが、その作用機構は解明されていない。そこで、強力な拮抗的阻害剤を開発し、酵素との複合体のX線結晶構造解析を実現することにより、その作用機構の解明を図る。また、蛍光標識基などの導入により、生体内挙動の解明が可能となる。一方、ツール分子として基質類縁体を開発し、細胞膜におけるラフトの構造と機能の解明を図る。
3. ペリジニンの様々な類縁体を合成し、それらの吸収スペクトルの比較により好ましい類縁体を開発する。ペリジニンが何故クロロフィルaへのエネルギー伝達効率がよいのか、ペリジニンの持つ特徴的な官能基の役割および特徴的構造の必然性を解明することにより、ペリジニンのエネルギー伝達機構の解明を図る。さらに、ペリジニンに匹敵する機能を持つ非線形分子を開発する。

#### 将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

1. アミノインダノール誘導体の不斉源の回収および再使用の実現
2. スフィンゴミエリナーゼに拮抗的に作用する強力な阻害剤の開発
3. ペリジニンの持つ特徴的な官能基の役割および特徴的構造の必然性の解明

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

1. 不斉触媒を用いたワンポット不斉電子環状反応の実現と新規合成戦略への展開
2. スフィンゴ脂質の生体内挙動の解明と医薬品への展開
3. ペリジニンに匹敵する機能分子の開発と、それを凌駕する非線形分子の開発

#### キーワード

触媒的ワンポット不斉アザ電子環状反応、アルカロイド新規合成戦略、スフィンゴ脂質生体内挙動解明、スフィンゴ脂質ツール分子の開発、ペリジニン類縁体の開発

(執筆者：勝村成雄)