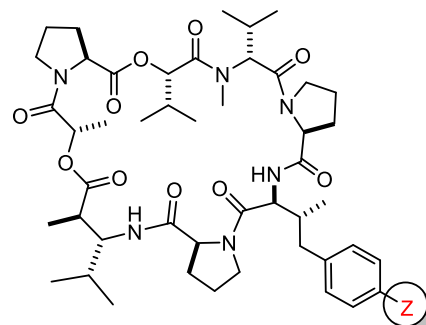




ドラスタチン 16 誘導体の合成研究 Synthetic study on Dolastatin 16 derivatives

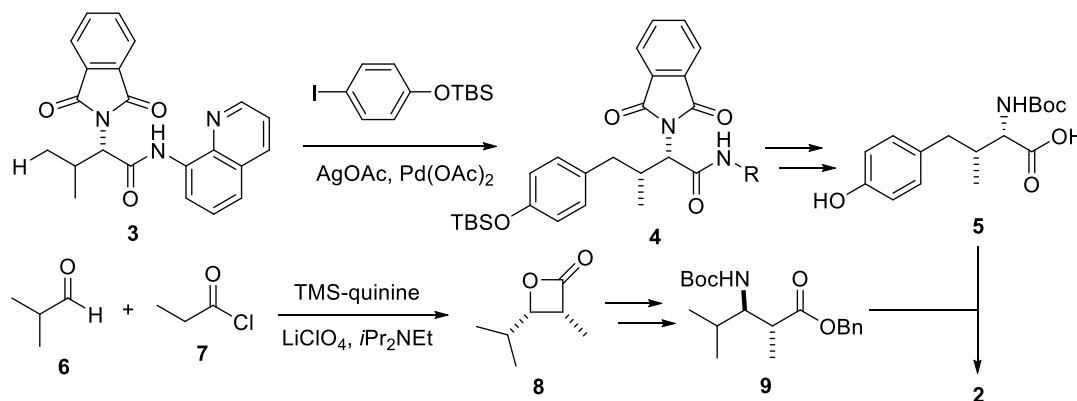
片山佳祐、早川嘉樹、松田冬彦、梅澤大樹（北大院環境）

船底にフジツボなどの海洋付着生物が付着すると、推進抵抗が増加し燃費が低下する。これを防ぐために船底には付着阻害剤が塗布されている。現在の付着阻害剤は有害であることから、環境にやさしい船底付着阻害剤の開発が望まれている。当研究室では、アメフラシから単離された Dolastatin 16 (**1**)に注目している。**1**はタテジマフジツボのキプリス幼生に対する強い付着阻害活性($EC_{50} = 0.003 \mu\text{g/mL}$)と低毒性($LC_{50} = 20 \mu\text{g/mL}$)を併せ持つ。**1**の付着阻害メカニズムが分かれば、より有効な化合物の創生につながる。本研究では、すでに確立した **1**の合成¹⁾をもとに、**1**の Z 部に種々の官能基導入を可能にする Dolastatin 16 誘導体 (**2**)の合成を目的とした。



Z=H: Dolastatin16 (**1**); Z=OR: 誘導体 (**2**)

Z 部は異常アミノ酸 (dolaphenvaline, dpv)に含まれるので、官能基化した dpv の合成から開始した。L-valine から導いたアミド **3**に C-H 活性化反応を適用すると、目的の立体配置を有する生成物 **4**を与えた。その後、カルボン酸 **5**へと変換した。もう一方の異常アミノ酸 (Dolamethylleuine, dml)は、キニーネ誘導体を用いる不斉[2 + 2] 還元付加反応によって合成した。合成した 2 種の異常アミノ酸から合成を進め、**2** (Z = OAc) の合成を達成した。合成品のキプリス幼生に対する付着阻害活性は低下したが($EC_{50} = 1.74 \mu\text{g/mL}$)、現在は他の置換基の導入を検討している。



<参考文献>

- 1) L. O. Casalmé, A. Yamauchi, A. Sato, J. G. Petitbois, Y. Nogata, E. Yoshimura, T. Okino, T. Umezawa, F. Matsuda, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1140-1150.

発表者紹介

氏名 片山 佳祐 (かたやま けいすけ)
所属 北海道大学大学院 環境科学院
環境物質科学専攻
学年 M2
研究室 梅澤研究室

