

P403

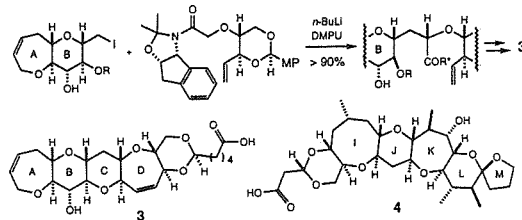
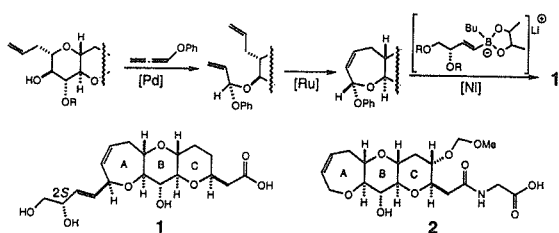
抗シガトキシン抗体調製への有機合成化学的アプローチ：ハプテンの短段階合成および抗体の相互作用解析
 (東北大院理) ○大栗博毅・田中慎一郎・南雲陽子・上原久俊・佐々木信也・新藤由美・大石 徹・平間正博
 (東北大医) 富岡佳久・水柿直直

【目的】

珊瑚礁海域で頻発するシガテラ中毒の予防策として、魚介類に含まれる原因毒の検定法の確立が期待されている。主要原因毒シガトキシンは天然から極めて微量 (<0.35 mg) しか採集できないため、有機化学的に構築可能な部分構造をハプテンとして、抗体を調製するのが得策と考えた。そこで、分子両末端の3-5環性のハプテンを化学合成し、タンパクコンジュゲートを作製した。これをマウスに免疫して、種々のモノクローナル抗体を調製している。

【ハプテンの短段階合成】

3連続の遷移金属触媒反応¹により、肉食魚に多く含まれるシガトキシン型のABC環部ハプテン(1)を迅速に合成できるようになった。また、草食魚に多く含まれるシガトキシン3C型のハプテン(2, 3, 4)は、オレフィンメタセシスを利用して、収束的に合成した^{2,3}。最近、不斉補助基を用いることで、問題となっていた分子間アルキル化の立体制御と収率の向上に成功した。



【表面プラズモン共鳴センサーによる抗体の相互作用解析】

シガトキシン型ABC環を認識するモノクローナル抗体について、ELISA法による競合阻害実験を行った。抗体4H2は2S配置(1)を、6H7は2R配置を認識し、2位の立体化学を識別する可能性があることが分かった⁴。今回、2S配置のハプテン-BSAコンジュゲートと抗体との相互作用を表面プラズモン共鳴センサーを用いて解析した。ハプテン-BSAコンジュゲートは4H2と濃度依存的に結合したが ($K_d=6.1 \times 10^{-7}$ M)、6H7との結合は弱く、ELISAと同様の傾向を示した。また、4H2は、A環側鎖のないシガトキシン3C型のハプテンコンジュゲートとは結合しなかった。以上から、4H2抗体の認識にはA環側鎖部が重要であることが示唆された。現在、表面プラズモン共鳴センサーを用いて、迅速に目的の抗体を探索すべく検討中である。

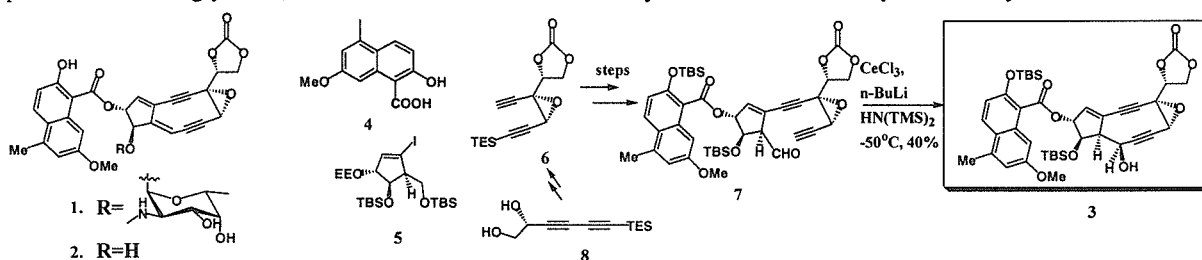
【文献】1) Oguri, H.; Tanaka, S.; Oishi, T.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 975. 2) Maeda, K.; Oishi, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *Chem. Commun.* 1999, 1063. 3) Oishi, T.; Nagumo, Y.; Shoji, M.; Brazidec, J.-Y.; Uehara, H.; Hirama, M. *Chem. Commun.* 1999, 2035. 4) Oguri, H.; Tanaka, S.; Hishiyama, S.; Oishi, T.; Hirama, M.; Tsumuraya, T.; Tomioka, Y.; Mizugaki, M. *Synthesis*, 1999, special issue, 1431.

P404

ネオカルジノスタチンクロモフォアの全合成研究

(東北大院理、CREST) ○王 光星・井口 聡・平間正博

To synthesize neocarzinostatin chromophore **1**, we have constructed a highly strained 9-membered ring **3**, a precursor of the aglycon **2**, from **7** via an intramolecular acetylide addition to aldehyde in 40% yield.¹⁾



The compound **7** was prepared from epoxydiene **6**, naphthoic acid **4**,²⁾ and iodocyclopentene **5**.³⁾ Concise and stereoselective method to synthesize **6** using carbometallation of the diynediol **8** has been developed.⁴⁾ Dehydration of **3** and total synthesis of **1** will be discussed.

- 1) Total synthesis: Myers A. G.; Liang, J.; Hammond, M.; Harrington, P. M.; Wu, Y.; Kuo, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 5319.
 2) Takahashi, K.; Suzuki, T.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4603. 3) Toyama, K.; Iguchi, S.; Oishi, T.; Hirama, M. *Synlett*, 1997, 381. 4) Wang, G. X.; Iguchi, S.; Hirama, M. manuscript in preparation.

Studies towards the total synthesis of Neocarzinostatin Chromophore

Masahiro Hirama, Guang Xing Wang, Satoru Iguchi (Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University and CREST, Japan Science and Technology Corporation (JST), Sendai 980-8578, Japan)

Tel.: 022-2176563

Fax: 022-2176566

E-mail: hirama@ykbsc.chem.tohoku.ac.jp