

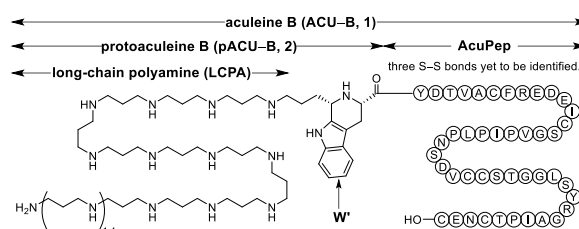
クリックケミストリーを基盤とした aculeine 人工類縁体の迅速合成と活性評価

(横浜市立大学¹・京大農²・北大水³・静岡県大薬⁴・函館高専⁵)
 ○高木 紗羅¹・入江 楽¹・若林 稜也¹・入江 由美²・辺 浩美³・谷 知恵⁴・
 松永 智子⁵・稲井 誠⁴・大内 仁志⁴・菅 敏幸⁴・酒井 隆一³・入江 一浩²・
 及川 雅人¹

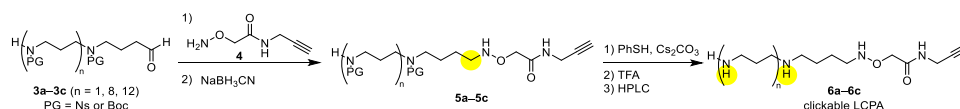
Concise synthesis of artificial aculeine analogs based on click chemistry and evaluation of their bioactivities (¹*Yokohama City University*, ²*Kyoto University*, ³*Hokkaido University*, ⁴*University of Shizuoka*, ⁵*National Institute of Technology, Hakodate College*) ○Sara Takaki,¹ Raku Irie,¹ Ryoya Wakabayashi,¹ Yumi Irie,² Hiromi Watari,³ Chisato Tani,⁴ Satoko Matsunaga,⁵ Makoto Inai,⁴ Hitoshi Ouchi,⁴ Toshiyuki Kan,⁴ Ryuichi Sakai,³ Kazuhiro Irie,² Masato Oikawa¹

Aculeine B (ACU-B, **1**) is a polyamine-peptide conjugate that disrupts cell membranes to show toxicities.¹ In parallel with the synthetic studies on ACUs,² we have also been working on design and synthesis of the artificial ACU analogs to reproduce the specific biological activities of ACU-B. In this study, long-chain polyamine (LCPA)-aldehydes **3a–3c** were connected to propargyl amide **4** by oxime ligation followed by reduction. Deprotection of the protecting groups of **5a–5c** gave the clickable LCPAs **6a–6c** which differed in their chain lengths. Then Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) of the clickable LCPAs with peptides bearing azidoacetyl group at the N-terminus gave the ACU mimics. Bioactivity of the synthesized analogs will also be reported.

Keywords : polyamine; peptide; oxime ligation; azide; alkyne



Aculeine B (ACU-B, **1**) は、生体膜を攪乱することによりマウス神経活性、細胞毒性、溶血性を示すポリアミン-ペプチド複合型海洋天然物である¹。演者らは、ACU-類の合成研究²と並行して、長鎖ポリアミン (LCPA) とペプチド鎖を click 反応により連結した人工類縁体を設計し、ACU-B の特異的な生物活性を再現する試みに取り組んでいる。本発表では、LCPA-アルデヒド **3a–3c** とプロパルギルアミド **4** をオキシムライゲーションにより連結し、ヒドリド還元と続く保護基の除去によって LCPA 鎖長の異なる 3 種類の clickable LCPA **6a–6c** を合成した。これらを、N 末端をアジドアセチル化したペプチドとアジド-アルキン付加環化反応によって連結することで、人工 ACU 類縁体を合成した。本発表では、その活性評価と併せて報告する。



[1] (a) S. Matsunaga *et al.*, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2191. (b) S. Matsunaga *et al.*, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3090.

[2] (a) H. Shiozaki *et al.*, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3403. (b) M. Miyahara *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *48*, 4259. (c) R. Irie *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2769. (d) R. Irie *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2021**, *84*, 1203.