

プローブ合成を指向した Aplyronine A の合成研究

(筑波大院数理物質) ○鈴木 麻戸香・吉田 将人・木越 英夫

Synthetic Study of Aplyronine A toward Development of a Molecular Probe (*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Madoka Suzuki, Masahito Yoshida, Hideo Kigoshi

Aplyronine A (ApA), a 24-membered macrolide isolated from *Aplysia kurodai*, exhibits strong cytotoxicity against HeLa S₃ cells (IC₅₀ = 0.039 ng/mL) and a potent antitumor activity against P388 leukemia (T/C = 545%). We have recently reported that ApA forms a 1:1:1 heterotrimeric complex with actin and tubulin. However, details of its mechanism of action are still unclear. Thus, we planned the development of a molecular probe to clarify the mechanism of action and initially investigated the improved synthesis of the side-chain of ApA. The retrosynthesis of side-chain is shown below. Side-chain moiety **1** could be synthesized by esterification of the hydroxy group at the C-29 position with *N,N*-dimethylalanine and construction of an enamide moiety from intermediate **2**. The intermediate **2** would be prepared by coupling of the alkyne **3** with Weinreb amide **4** and stereoselective reduction of the ketone at the C-29 position by Noyori's asymmetric transfer hydrogenation. In this presentation, we will report the results on our synthetic study of side-chain of aplyronine A.

Keywords : Natural Product; Macrolide; Cytotoxicity

Aplyronine A (ApA) は海洋軟体動物アメフラシ *Aplysia kurodai* から単離、構造決定された 24 員環マクロライドであり、ヒト子宮頸がん細胞に対する強力な細胞毒性 (IC₅₀ = 0.039 ng/mL) や白血病マウスに対する抗腫瘍活性 (T/C = 545%) を示すことが報告されている¹⁾。最近我々は、ApA がアクチン、チューブリンと 1:1:1 の三元複合体を形成することを報告しているが²⁾、その作用機序は未解明の部分も多い。そこで、さらなる機構解明を目的とした分子プローブの合成を目指し、側鎖部の改良合成に着手した。ApA 側鎖部の逆合成を図 1 に示す。すなわち、目的とする ApA 側鎖部 **1** は、中間体 **2** の C-29 位ヒドロキシ基に対するジメチルアラニン残基の導入、およびエナミド構造の構築により得ることができると考えた。また中間体 **2** は、アルキン **3** とワインレブアミド **4** のカップリングののち、生じる C-29 位ケトンに対する野依不斉水素移動反応³⁾により立体選択的に還元することで得ることとした。本発表では、この逆合成に基づいて **1** の合成を検討した結果について報告する。

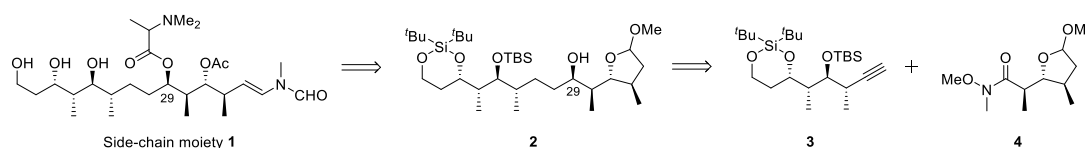


図 1 ApA 側鎖部 **1** の逆合成

References

- 1) Yamada, K.; Ojika, M.; Ishigaki, T.; Yoshida, Y.; Ekimoto, H.; Arakawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11020–11021.
- 2) Kita, M.; Hirayama, Y.; Yoneda, K.; Yamagishi, K.; Chinen, T.; Usui, T.; Sumiya, E.; Uesugi, M.; Kigoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18089–18095.
- 3) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739.