

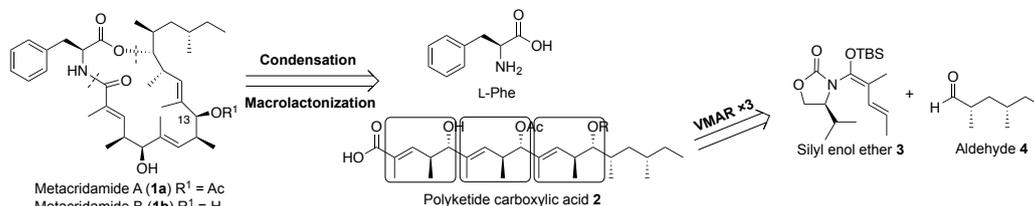
細胞毒性 PKS-NRPS ハイブリッド天然物 Metacridamide A の全合成研究

(筑波大院数理物質¹) ○大越 裕飛¹・吉田 将人¹・木越 英夫¹Synthetic Study of Cytotoxic PKS-NRPS Hybrid Natural Product Metacridamide A (¹*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Yuhi Okoshi,¹ Masahito Yoshida,¹ Hideo Kigoshi¹

Metacridamides (**1**), isolated from a filamentous fungus *Metarhizium acridum*, is a 17-membered PKS-NRPS hybrid natural product consisting of a L-phenylalanine (L-Phe) and a polyketide chain with a characteristic repeat structure¹. **1a** exhibits a potent cytotoxicity against cancer cells, while its C13-deacetylated analog **1b** is significantly less cytotoxic, indicating that the existence of the acetyl group could change the 3D structure of the natural product and affect the potency of its biological activity. Therefore, we planned the total synthesis of **1** to elucidate the relationship between the 3D structure and biological activity. The retrosynthetic analysis of metacridamides (**1**) is shown below. The polyketide carboxylic acid **2** could be obtained from optically active aldehyde **4** by iterative vinylogous Mukaiyama aldol reaction with silyl enol ether **3**. After condensation with a L-Phe residue, the subsequent macrolactonization would furnish the desired natural product. In this presentation, we will report the details of the synthetic study of metacridamide A (**1a**).

Keywords : Natural product; Polyketide; PKS-NRPS; Hybrid molecule

Metacridamide 類 (**1**)は、昆虫病原糸状菌 *Metarhizium acridum* から単離・構造決定された 17 員環の PKS-NRPS ハイブリッド天然物であり、L-フェニルアラニン(L-Phe)と特徴的な繰り返し構造を有するポリケチド鎖から構成されている¹)。 **1a** は、癌細胞に対して強力な細胞毒性を示すが、C13 位脱アセチル化体 **1b** は細胞毒性が著しく減弱する。つまり、アセチル基の存在により分子の三次元構造が変化することで、生物活性に影響を与えていることが予想される。そこで、分子の三次元構造と生物活性発現の因果関係を解明するべく、**1** の全合成を検討した。以下に逆合成を示す (図 1)。すなわち、光学活性アルデヒド **4** に対し、シリルエノールエーテル **3** を用いたビニログス向山アルドール反応を繰り返して行うことで、ポリケチドカルボン酸 **2** が得られると考えた。続いて、L-Phe との縮合の後、マクロラクトン化により所望の天然物を得ることとした。本発表では、**1** の合成研究についてその詳細を報告する。

図 1 Metacridamide 類(**1**)の逆合成

Reference: Krasnoff, S. B.; Englich, U.; Miller, P. G.; Shuler, M. L.; Glahn, R. P.; Donzelli, B. G. G.; Gibson, D. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 175–180.