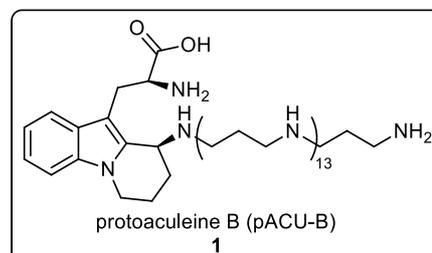


# Protoaculeine B の合成研究

塩崎 宏樹、菅原 啓、石川 裕一、及川 雅人  
横浜市立大学

2011年、沖縄県八重山郡西表島に棲息する海綿 *Axynissa aculeata* から細胞毒性を有するペプチドとして、aculeine B が北海道大学の酒井らによって単離された<sup>1)</sup>。さらに2014年、aculeine B の *N* 末端アミノ酸として protoaculeine B (pACU-B, **1**) が同じ海綿から単離された<sup>2)</sup>。pACU-B は Trp 由来と考えられる indole 骨格に対し、ピペリジン環およびポリアミン鎖が順次縮合した構造をとっている。

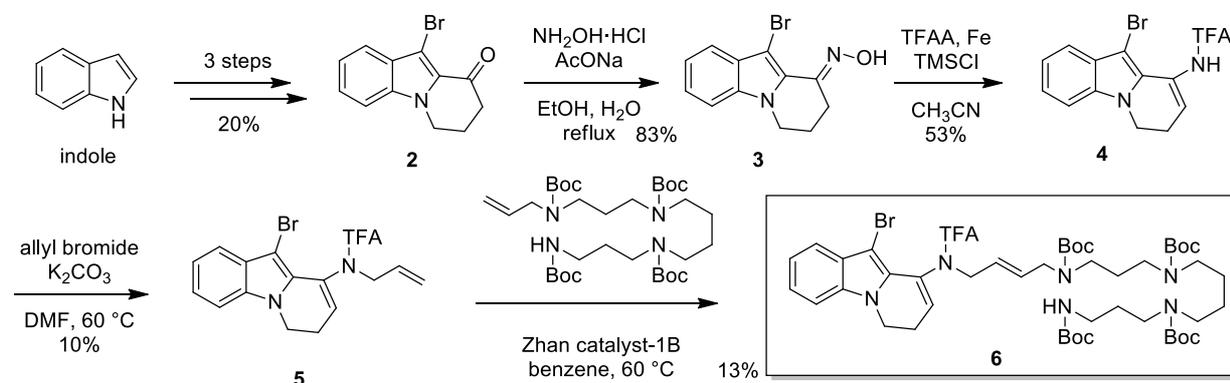


本研究は pACU-B および類縁化合物の全合成と、さらにこの天然物をモチーフとしたシナプス受容体人工リガンドの創製を目的とした。

本研究では、ヘテロ三環性骨格とポリアミン鎖をそれぞれ合成し、それらのカップリングによって pACU-B の合成を行うこととした。ヘテロ三環性骨格の第三環は空気酸化により芳香環化することが報告されており<sup>2)</sup>、それを避けるため、その構築はオキシムとエナミドを経由する方法によるものとした。今回、spermine をポリアミン鎖としたモデル実験において、アミノ酸側鎖を欠いたヘテロ三環性骨格とのカップリングに成功し、化合物 **6** を得ることができたので報告する。

まず、indole に対し3段階の反応を行い、ブロモケトン **2** を 20% の収率で得た。ヒドロキシアミンを作用させてオキシム **3** とし、さらに還元的エナミド化反応により **4** へと導いた。このエナミドに対し臭化アリルにより *N*-アリル化を行って **5** を低収率ながら得ることができた。鍵反応となる *N*-アリルアミド **5** と spermine 誘導体とのカップリング反応は、触媒に Zhan catalyst-1B を用いることにより 13% の収率で進行して化合物 **6** を与えた。現在はカップリング反応での収率改善を目指し、保護基の検討を行っている。

Trp 由来の三環性骨格とポリアミン鎖からなる pACU-B の構造は、強烈な神経毒として知られるものの、その作用機構が構造生物学的には明らかになっていないクモ毒 (JSTX) やハチ毒 (PhTX) を思い起こさせる。本研究で得られる pACU-B および類縁体は、こうした未知の課題に対して取り組むためにも有用であると期待している。



1) Matsunaga, S. *et al.*, *ChemBioChem*, **2011**, *12*, 2191-2200.

2) Matsunaga, S. *et al.*, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3090-3093.