

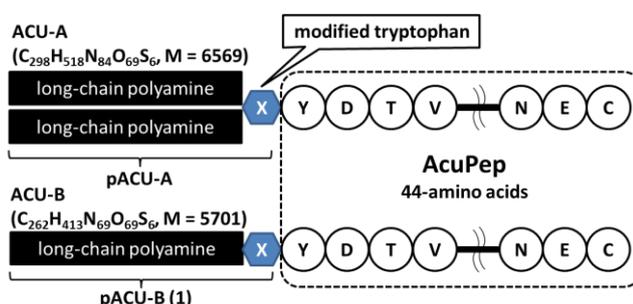
## protoaculeine B の合成研究

(横浜市大院生命ナノ)

○宮原正義、塩崎宏樹、石川裕一、入江樂、及川雅人

### 【序論】

Protoaculeine B (pACU-B) は、沖縄産の海綿 *Axinyssa aculeata* より単離されたペプチド aculeine B (ACU-B) の N 末端部分構造で、tryptophan 由来と推定されるヘテロ三環性骨格 (heterotricycle, HT) に 1,3-propanediamine の 12-15 量体ポリマーが縮合した構造を有している<sup>1, 2</sup>。ACU-B は培養がん細胞に対し毒性を示し、それが長鎖ポリアミン部 (long-chain polyamine, LCPA) と細胞表面分子との特異的な相互作用に基づくことが示唆されており<sup>1</sup>、新たなメカニズムに基づく抗がん剤の開発やドラッグデリバリーへの応用が期待される。



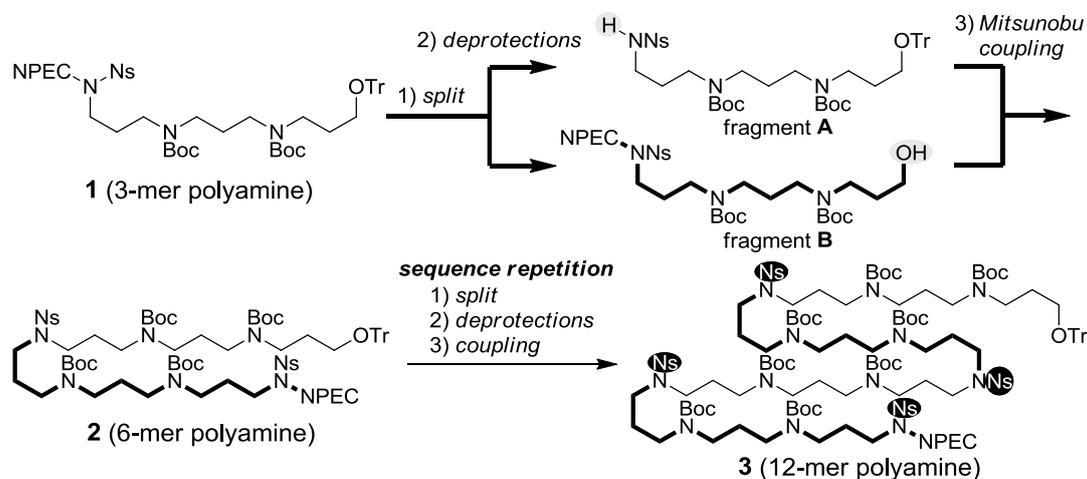
当研究室では、ACU-B の機能解析を進めるため、その部分構造である pACU-B および類縁体の全合成に取り組んでいる。すでに HT の構築法については確立しているが、LCPA の合成法や各フラグメントの縮合においては、複数の問題点が存在した。今回、それらの解決に成功し pACU-B の完全保護体の合成に成功したので報告する。また、その過程で得られた類縁体の活性評価も実施したので、その結果もあわせて報告する。

### 【光反応性保護基を利用した LCPA フラグメントの合成】

当初、福山、菅らの *Ns strategy*<sup>3</sup> を用いて 11 個の *Ns* 基を含む 12 量体ポリアミンを合成したが、各種溶媒への溶解性が乏しく取り扱いが困難であった。そこで本研究では物性を改善するため、*Ns* 基の数を 4 個に減らし、代わりに *Boc* 基を用いる経路を考案した。さらに、一時的な保護基として、光照射による除去が可能な *NPEC* 基の適用性を検討し、これが *Ns* 基や *Boc* 基などとオルソゴナルな反応性を有することを明らかにした<sup>4</sup>。具体的には、1,3-Propanediamine から 5 段階で合成した 3 量体ポリアミン **1** を 2 つに分け、フラグメント A, B をそれぞれ合成し、それらをカップリングすることで 6 量体ポリアミン **2** を合成した。この操作を反復することで新しい保護パターンの 12 量体ポリアミン **3** を計 9 段

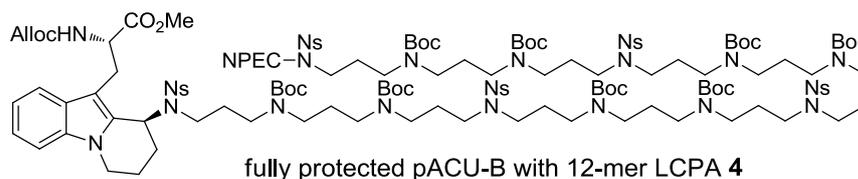
みやはらまさよし、しおざきひろき、いしかわゆういち、いりえらく、おいかわまさと

階（総収率 11.9%）で得ることに成功した。ポリアミン **3** は先に合成したものに比べ溶解性が大きく改善したことが確認された。



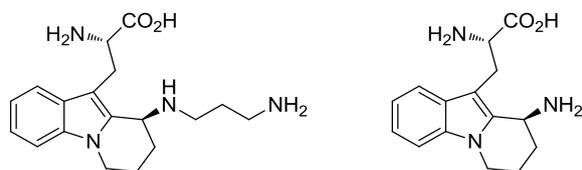
### 【pACU-B の完全保護体の合成】

すでに合成方法が確立されている HT フラグメントと先に合成した 12 量体ポリアミンから合成した LCPA フラグメントを用いて、光延反応によるカップリングを試みた。反応は室温で速やかに進行し、コンジュゲート **4** を 63% の収率で与えた<sup>5</sup>。



### 【生物活性評価】

HT フラグメントを合成する過程で得られた 2 種の類縁体 **5**, **6** は、ACU-B が毒性を示した複数種の培養がん細胞に対して、いずれも細胞毒性を示さなかった。これらの類縁体は、親化合物である ACU-B の生物機能を失っていることが示された。一方で、マウス脳室内投与においては des-LCPA 類縁体 **6** が ACU-B が示さなかった興奮性の行動変化を引き起こした。この類縁体 **6** については、標的探索を含めた詳細な解析を進めたいと考えている。



謝辞：活性評価は酒井教授(北海道大学)により実施されました。

### References

- [1] Sakai, R. et al., *ChemBioChem*. **2011**, *12*, 2191-2200. [2] Matsunaga, S. et al., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3090-3093. [3] Kan, T., Fukuyama, T., *Chem. Commun.* **2004**, 353-359. [4] Miyahara, M. et al., *Tetrahedron Lett.* **2018**, in press (10.1016/j.tetlet.2018.10.045). [5] Shiozaki, H. et al., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3403-3407.