

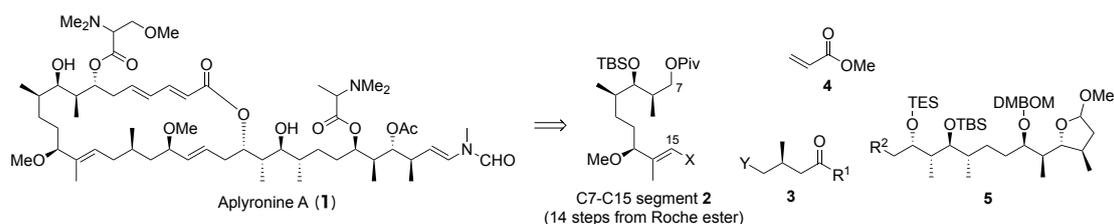
## 作用機序解明を指向した Aplyronine A の合成研究

(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 Clarification of Mechanism of Action (*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 S<sub>3</sub> cells (IC<sub>50</sub> = 0.039 ng/mL). We have recently reported that ApA forms a 1:1:1 heterotrimeric complex with actin and tubulin. Details of its mechanism of action are still unclear, but the amount of natural ApA is insufficient to clarify the mechanism of action. Thus, we planned a scale-up synthesis of ApA and investigated the synthesis of macrolactone moiety of ApA. The retrosynthesis of ApA is shown in Scheme 1. ApA (**1**) could be divided into four segments: C7–C15 segment **2**, carbonyl compound **3**, methyl acrylate (**4**), and side-chain moiety **5**. In addition to the reported synthesis of **5**, we achieved the synthesis of **2**, which was prepared from commercially available (*R*)-Roche ester in 14 steps by asymmetric crotylation and Noyori's asymmetric transfer hydrogenation. In this presentation, we will report details of the synthetic study of each segment and the investigation of their coupling reaction.

**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 (IC<sub>50</sub> = 0.039 ng/mL) を示す<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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て、天然からの供給量が少ない ApA の有機合成による量的供給を試みた。ApA の逆合成を Scheme 1 に示す。目的とする ApA (**1**) は、C7–C15 セグメント **2**、カルボニル化合物 **3**、アクリル酸メチル (**4**)、側鎖部 **5** の 4 つのセグメントから合成することとした。現在までに **5** の合成<sup>3)</sup>に加え、**2** の合成を市販の *R* 体の Roche エステルを原料に、不斉クロチル化と野依不斉水素移動反応を鍵反応に用いて、14 工程で達成した。本発表では各セグメントの合成の詳細と、セグメント間のカップリングを検討した結果について報告する。



Scheme 1 Aplyronine A (**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) 鈴木麻戸香, 吉田将人, 木越英夫, 日本化学会第 103 春季年会 D1443-2vn-08.