

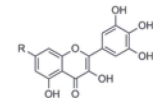
29K-am04S

プローブ化を指向したフラボノイドの合成研究

○塚口 雄太¹, 小川 貴大¹, 飛坐 愛輝¹, 赤石 樹泰², 阿部 和穂², 稲井 誠¹, 浅川 倫宏¹, 濱島 義隆¹, 菅 敏幸¹(¹静岡県大葉,²武蔵野大葉)

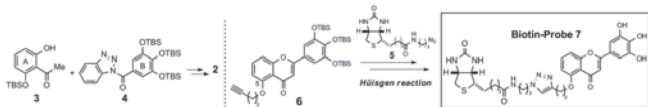
【目的】近年、フラボノイド類は β -アミロイド蛋白凝集抑制活性が発見され注目を浴びている。天然物中で最も強力な myricetin (**1**)よりも非天然フラボノイド 3',4',5,5'-tetrahydroxyflavonol (**2**) がより強力な活性を有することを我々は明らかにした¹⁾。そこで、活性発現機構の解明を目的として、生物試験への安定供給を目的とした**2**の大量合成と、標的蛋白質の同定を行うための Biotin プローブ分子の合成を検討した。

【方法・結果】アセトフェノン誘導体**3**と選択的C-アシル化剤**4**をLHMDS存在下縮合した後、酸性条件下での環化によりフラボン骨格を構築した。その後、DMDO酸化に続く水酸基の脱保護を行い目的とする**2**の効率的な合成法を確立した。続いて、A環部5位に位置するフェノール性水酸基を足掛かりとして、Biotinを導入することとした。すなわち、Biotin-アジド体**5**とA環部5位水酸基のアルキル化により得られるアルキン**6**をHuisgen反応によりカップリングさせた後、最後に水酸基の脱保護を行い Biotin プローブ体**7**の合成を達成した。



Myricetin (**1**): R = OH IC₅₀ 2.8 μ M*
Flavonol (**2**): R = H IC₅₀ 2.2 μ M*

* Inhibitory activity against A β fibril formation



1) Abe, K.; Asakawa, T; Kan, T; Akaishi, T. *et al. Neurosci. Lett.* 513, 51-56 (2012)