

6, 6-スピロケタール天然物 reveromycin A の合成と活性

清水 猛

Reveromycin A (1) は放線菌 *Streptomyces sp.* SN-593 株より上皮増殖因子(EGF)阻害剤として当研究室で単離構造決定された。1 はイソロイシン tRNA 合成酵素阻害に基づくタンパク質合成阻害活性、抗腫瘍活性、*src^{ts}*-NRK 細胞の形態正常化、抗真菌活性を示し、かつ低毒性であることより創薬への期待がなされている天然物である。さらに、1 は成熟破骨細胞に選択的にアポトーシスを誘導し、骨吸収を阻止することが見いだされており、新規抗カルシウム血症および骨粗鬆症の治療薬としても期待されている。構造的特徴として 1 は 7 個の不斉炭素を有し、両端の不飽和カルボニル基、ヘミサクシニル基、メチル基およびブチル基が置換した 6, 6 スピロケタール構造からなる高度に酸素官能基化された極めてユニークな構造を有している。生体高分子と低分子有機化合物の相互作用を中心に捉え、化学生物学的手法(ケミカルバイオロジー)・化学遺伝学的手法(ケミカルゲノミクス)で生命現象を解明する研究が進展しつつあるが、我々は有機合成化学を武器に生命現象を解き明かすべく 6, 6-スピロケタール天然物の合成、誘導体の合成、構造活性相関研究、標的分子の単離および同定を目的に研究を行ってきたのでその経過について報告する。

紹介論文

Synthesis and Biological Evaluation of 6,6-Spiroketal Natural Products: Reveromycin A, B and Spirofungin A, B

Shimizu, T. (RIKEN, Japan)

J. Synth. Org. Chem. Japan, **67**, 51-64 (2009)

要旨

我々は、1 および reveromycin B、spirofungin A および B の全合成および全合成による絶対立体配置の決定、構造活性相関研究および共同研究者等による標的分子の同定を行うことができた。さらに、全合成のための基礎反応、すなわち超高压下での三級水酸基のヘミサクシニル化、ラクトンからサクシネートの合成法や Weinreb アミドの効率的合成法等を開発し、またこれらの合成法を基盤として各種誘導体を合成し、活性試験に付し、強い活性を示すには C5 位水酸基と C2 4 位水酸基が重要な働きをしていることを見いだした。

参考論文

Shimizu, T., Usui, T., Fujikura, M., Kawatani, M., Satoh, T., Machida, K., Kanoh, N., Woo, J-T., Osada, H., and Sodeoka, M. Synthesis and Biological Activities of Reveromycin A and Spirofungin A Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 3756-3760 (2008)