

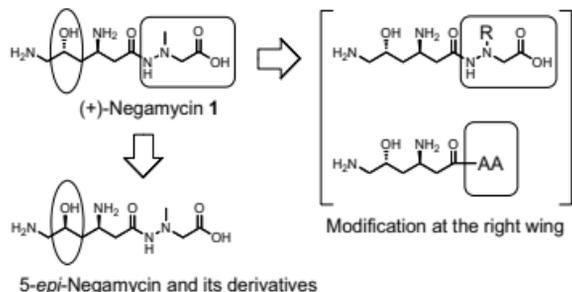
# 29P-am008

ヒドラジンアミド部位に着目したネガマイシン誘導体の合成

○田口 晃弘<sup>1</sup>, 伊奈 真友子<sup>1</sup>, 野本 貴雄<sup>1</sup>, 山崎 有理<sup>1</sup>, 薬師寺 文華<sup>1</sup>,  
高橋 良和<sup>2</sup>, 野々村 禎昭<sup>2</sup>, 林 良雄<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東京薬大薬,<sup>2</sup>微化研)

【目的】 (+)-Negamycin **1** は、1970 年に梅沢らにより *Streptomyces purpeofuscus* から単離・構造決定されたヒドラジド構造を有するジペプチド型抗生物質である<sup>1)</sup>。本天然物は多剤耐性グラム陰性菌にも強力な抗菌作用を示すと共に、ナンセンス変異型遺伝子疾患の原因となる異常なストップコドン(PTC)の読み飛ばし作用(リードスルー活性)を有する。このことから、相当する疾患の一つである Duchenne 型筋ジストロフィーの治療薬開発におけるリード化合物としても注目されている。<sup>2)</sup> 我々は天然物 **1** のこれらの作用に注目し、活性向上を目指した誘導体合成研究をおこなっている。

【方法・結果】 以前報告した(+)-negamycin **1** の全合成経路<sup>3)</sup>を基盤に抗菌作用に注目した誘導体合成を実施した。今回は特に、ヒドラジノアミノ酸部位を類似するアミノ酸等へ変換した複数の誘導体合成、および立体配置に焦点を当てた 5-*epi*-negamycin<sup>4)</sup> 並びにその誘導体合成を実施した。発表では合成された誘導体の抗菌活性についても報告したい。



【文献】 1) Umezawa, H., Ohno, M, *et al.* (1971) *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6305-6306. 2) Arakawa, M., Shiozuka, M., Matsuda, R, *et al.* (2003) *J. Biochem.*, **34**, 751-758. 3) Hayashi, Y., Kiso, Y, *et al.* (2008) *Chem. Commun.*, 2379-2381. 4) Nishiguchi, S., Sydnes, M. O., Taguchi, A., Regnier, T., Kajimoto, T., Node, M., Yamazaki, Y., Yakushiji, F., Kiso, Y., Hayashi, Y. (2010) *Tetrahedron*, **66**, 314-320.