

28AA-am04

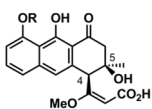
構造活性相関を志向したスペクトマイシン類の合成研究

○野村 勇作^{1,2}, THUAUD FREDERIC¹, 平井 剛¹, 袖岡 幹子^{1,3} (¹理研, ²北大院薬, ³ERATO-JST)

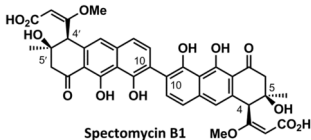
【目的】タンパク質 SUMO (Small Ubiquitin-like MOdifier) 化は、細胞周期調節などの多様な細胞現象に関与する重要なタンパク質翻訳後修飾であり、創薬ターゲットとしても注目されている。SUMO 化を阻害できる低分子化合物は、SUMO 化の機能解明の有用なツールとなると期待できる。ごく最近、伊藤、吉田らは、spectomycin B¹⁾ が SUMO 活性化酵素 E2 (UBC9) に直接結合し SUMO 化を阻害することを報告した²⁾。我々は、spectomycin B1 の二両体構造の重要性および C4、C5 位の立体化学と阻害活性の関係を調べるため、spectomycin の立体異性体全てを構築できる合成法の確立に着手した。

【方法・結果】単量体の spectomycin の C4、C5 位を含む三環式構造は、分子内にプロパルギルアセテートとケトンを含む基質を Pd(0)/SmI₂³⁾ を用いて環化することで構築でき、望む立体異性体を全て得ることに成功した。本反応

の詳細に加え、β-メトキシアクリレート⁴⁾の構築や新たな環化方法について検討したので、併せて報告する。



Spectomycin A1 (R = Me)
Spectomycin A2 (R = H)



Spectomycin B1
(SUMO E2 inhibitor)

1) Rinehart, K. *et al. J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1425 2) Ito, A.; Yoshida, M. *et al. ACS Chem. Biol.* **2013**, ASAP 3) Aurrecochea, J. M. *et al. J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 702.