



スルガミド B の全合成: 推定生合成経路に基づいた効率的合成 Total Synthesis of Surugamide B: An Efficient Synthesis Based on the Putative Biosynthetic Pathway

佐野文映¹、倉永健史¹、二宮章洋²、高田健太郎²、松永茂樹²、脇本敏幸¹
(¹北大院薬・²東大院農)

Streptomyces 属放線菌より単離されたスルガミド A-E (SA-SE) は、非リボソーム性ペプチド合成酵素によって生合成される環状オクタペプチドであり、カテプシン B に対する阻害活性を示す。SA は、放線菌において気中菌糸形成を促すことが報告されているが、その詳細な作用機序は未解明である。SA-SE の構造活性相関、標的分子を明らかにするため、化学合成ルートの確立に着手した。

SA-SE のうち、構造中に D-Ile よりも安価な D-Val を有する SB を対象として、合成研究を行った。SB の構成アミノ酸はすべて α 位が異性化しうるため、SB の効率的合成法の確立には、環化部位の選択が鍵となる。我々は SB の生合成遺伝子クラスターに TE ドメインが欠落していることに着目し²⁾、SB の推定生合成経路に基づいた部位での環化反応を試みた。その結果、比較的立体障害の大きい部位にも関わらず効率的に環化反応が進行し、SB が得られることを見出した。

また、環化酵素である TE ドメインが欠落した SB の生合成研究として、非酵素的に環化する可能性を検討するために、生合成における補酵素を N-アセチルシステアミン (SNAC) により模倣した生合成前駆体チオエステルの合成を行った。得られたチオエステルを種々の条件下、非酵素的な環化反応を試みたところ優先的に得られたのは SB ではなく側鎖のリシン残基で環化したイソペプチドであった。よって、本成果は TE ドメインとは相同性を示さないマクロラクタム化酵素の存在を示唆するものである。

<参考文献>

- 1) Takada, K.; Ninomiya, A.; Naruse, M.; Sun, Y.; Miyazaki, M.; Nogi, Y.; Okada, S.; Matsunaga, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6746-6750.
- 2) Ninomiya, A.; Katsuyama, Y.; Kuranaga, T.; Miyazaki, M.; Nogi, Y.; Okada, S.; Wakimoto, T.; Ohnishi, Y.; Matsunaga, S.; Takada, K. *ChemBioChem*, **2016**, *17*, 1709-1712.

発表者紹介

氏名 佐野 文映 (さの あやえ)
所属 生命科学院 薬学研究科 生命科学専攻
学年 MC 1
研究室 天然物化学研究室

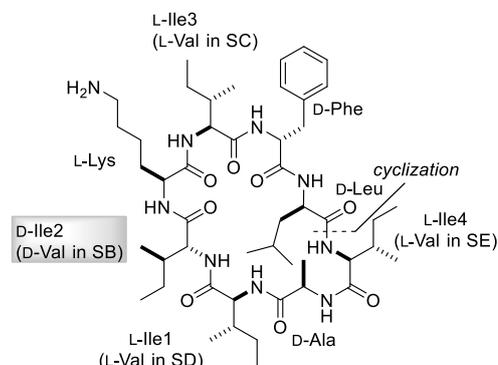


Figure 1. Structures of surugamide A-E (SA-SE)

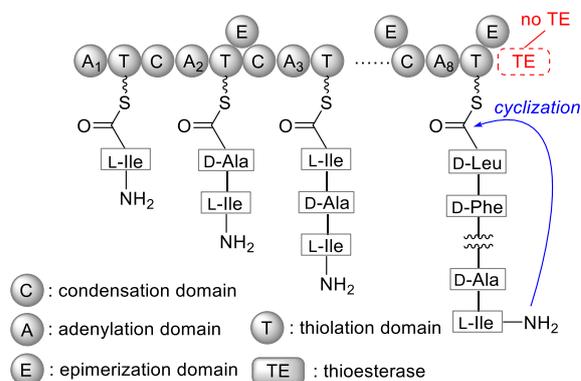


Figure 2. The putative biosynthetic pathway of surugamide B

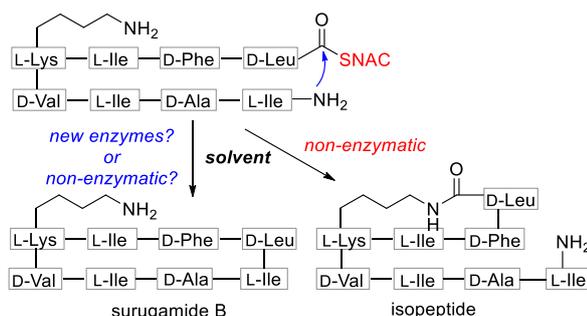


Figure 3. Non-enzymatic cyclization mechanism of SNAC-bond precursor peptide

