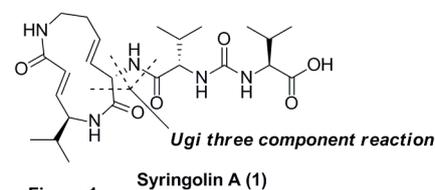


プロテアソーム阻害剤シリングリン A の合成研究

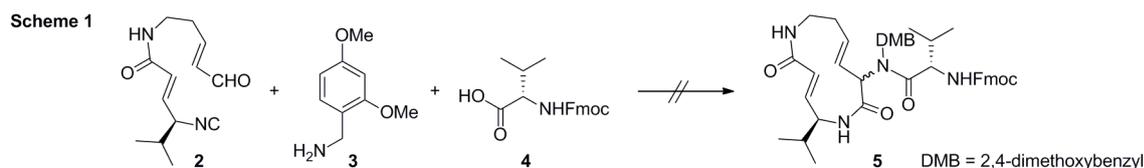
Study for Total Synthesis of Syringolin A

○千葉 拓也、市川 聡、松田 彰（北大院薬）

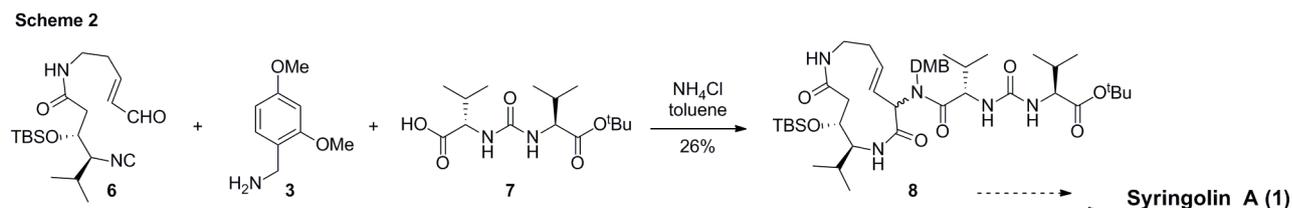
シルバクチン類は、*Pseudomonas syringae* pv *Syringae* (*Pss*) が産生する植物毒素として単離された化合物であり、2008 年になりプロテアソーム阻害活性を有することが明らかとなった。これらはプロテアソームの $\beta 1$ 、 $\beta 2$ および $\beta 5$ サブユニットと全ての触媒活性部位を非可逆的に阻害することが知られ、新規抗癌剤のリード化合物として期待されている。シルバクチン類の一つであるシリングリン A の全合成は Kaiser ら¹⁾、Stephenson ら²⁾、Pirrung ら³⁾によって達成されているが、それらの合成法は多工程を有しており、誘導体合成に適したものであるとは必ずしも言えない。そこで我々は、ホルミル基を有するイソニトリル、アミン、カルボン酸を用いた Ugi 3 成分反応を行うことで、環状ペプチド部の構築と側鎖であるウレアジペプチド部の導入を一挙に達成できる効率的な合成法を考案した (Figure 1)。



N-Boc-L-Val から調整したホルミル基を有するイソニトリル **2**、アミン **3**、カルボン酸 **4** を用いて Ugi 反応を行ったところ、目的とする環化体 **5** は全く得られなかった (Scheme 1)。



そこで、環化体 **5** の 12 員環がひずんでいるために反応が進行しないと考え、 α, β -不飽和アミド部のオレフィンに飽和させた基質 **6** を合成し、アミン **3**、カルボン酸 **7** を用いて Ugi 反応を行った。その結果、目的とする環化体 **8** を収率 26%で得ることができた (Scheme 2)。現在、水酸基の脱離、脱保護によりシリングリン A の全合成を検討している。



<参考文献>

- 1) Kaiser, M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2009**, *106*, 6507-6512.
- 2) Stephenson, C. *et al.*, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3453-3455.
- 3) Pirrung, M. *et al.*, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2402-2405.

発表者紹介

氏名 千葉 拓也 (ちば たくや)
所属 北海道大学大学院
生命科学院 生命医薬科学コース
学年 修士課程 2年
研究室 薬化学研究室

