

細胞毒性環状デプシペプチド Destruxin E の誘導体合成と生物活性評価

(筑波大院数理物質) ○小嶋 汐音・吉田 将人・木越 英夫

Synthesis and Biological Evaluation of the Cytotoxic Cyclic Depsipeptide Destruxin E Derivatives (*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*)

○Shione Kojima, Masahito Yoshida, Hideo Kigoshi

Destruxin E (**1**) is a 19-membered cyclic depsipeptide isolated from *Metarhizium anisopliae* and consists of a pentapeptide and an α -hydroxycarboxylic acid possessing an epoxide moiety. **1** exhibits potent V-ATPase inhibitory activity, making it a suitable seed compound in the discovery of anti-cancer drugs. As a result of the structure-activity relationship study toward clarification of the mechanism of action, we have found destruxin E (**1**) and its diol derivative **2** in the cells treated with **1**. Due to the poor cell permeability of **2**, the diol moiety would be generated by hydrolysis of the epoxide in the cells, suggesting that the diol **2** might also be concerned with the mechanism of action. Therefore, we planned the synthesis and biological evaluation of prodrug derivatives that convert into the diol **2** in the cells. In this presentation, we will report the results of our synthetic study and biological evaluation of destruxin analogs.
Keywords : Natural Product; Cyclic peptide; Cytotoxicity

Destruxin E (**1**)は、糸状菌から単離・構造決定された 19 員環デプシペプチドであり、5 残基ペプチドとエポキシドを有する α -ヒドロキシカルボン酸誘導体から構成されている¹⁾。**1** は強力な V-ATPase 阻害活性を示す²⁾ことから、抗がん剤などの治療薬開発におけるリード化合物として期待される。これまでに行ってきた **1** の作用機序解明を指向した構造活性相関研究³⁾から、**1** で処理した細胞内には、**1** に加え、ジオール **2** が存在することがわかっている(図 1)。**2** は膜透過性を示さないため、エポキシドが細胞内で加水分解によりジオールに変化していることが考えられ、**2** も生物活性発現に関与している可能性を示唆している。そこで、細胞内にてジオール **2** に変化するプロドラッグ誘導体について、合成および活性評価を行うこととした。本発表では、各種誘導体の合成および活性評価の詳細について報告する。

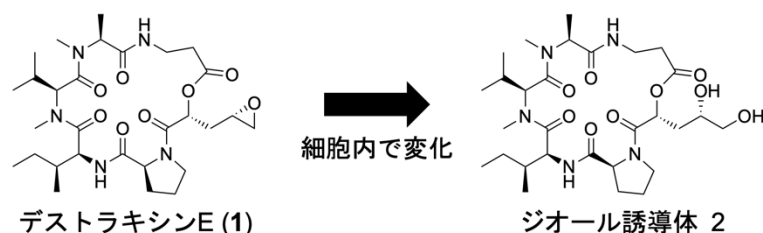


図1 デストラキシンEの細胞内での変化

References

- 1) Páis, M.; Das, B. C.; Ferron, P. *Phytochemistry* **1981**, 20, 715–723.
- 2) Vázquez, M. J.; Albarrán, M. I.; Espada, A.; Rivera-Sagredo, A.; Díaz, E.; Hueso-Rodríguez, J. A. *Chem. Biodiversity* **2005**, 2, 123–130.
- 3) a) Yoshida, M.; Ishida, Y.; Adachi, K.; Murase, H.; Nakagawa, H.; Doi, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 18417–18430. b) Sato, H.; Yoshida, M.; Murase, H.; Nakagawa, H.; Doi, T. *ACS Combi. Sci.* **2016**, 18, 590–595. c) Yoshida, M.; Adachi, K.; Murase, H.; Nakagawa, H.; Doi, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1669–1676.