

細胞毒性環状デプシペプチド Trichomide D の全合成及び構造改訂

(筑波大院数理物質) ○松下 朝哉・吉田 将人・木越 英夫

Total Synthesis and Structure Revision of Cytotoxic Cyclodepsipeptide Trichomide D (*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Tomoya Matsushita, Masahito Yoshida, Hideo Kigoshi

Trichomide D (**1**), isolated from the pathogenic ascomycete *Trichothecium roseum*, is a 19-membered cyclodepsipeptide possessing a chlorohydrin moiety in the side chain of α -hydroxycarboxylic acid derivative. This natural product exhibits a potent cytotoxicity against various cancer cells, however, the mechanism of action of **1** has not been clarified. Therefore, we planned the total synthesis of **1** toward the structure-activity relationships study for the elucidation of the mechanism of action. The retrosynthesis of **1** is shown below. **1** would be obtained through macrolactonization of the cyclization precursor **2** followed by a formation of a chlorohydrin moiety. **2** could be synthesized by condensation of tetrapeptide **3** and dipeptide derivative **4**. In this presentation, we will report the total synthesis and structure revision of **1**, and biological evaluation against various cancer cells.

Keyword : Natural product; Cyclodepsipeptide, Cytotoxicity

Trichomide D (**1**) は、病原性子囊菌 (*Trichothecium roseum*) から単離・構造決定された 19 員環のデプシペプチドであり、ヒドロキシカルボン酸側鎖に第二級ヒドロキシル基の立体配置が *R* であるクロロヒドリン構造を有する。1 は、様々な癌細胞 (MCF-7、SW480、HL-60) に対して強力な細胞毒性を示すことが報告されているが、その標的タンパク質や活性発現機構については明らかにされていない。そこで、活性発現機構の解明に繋がる構造活性相関研究を指向して、はじめに 1 の全合成を行った。1 の逆合成を図 1 に示す。すなわち、1 は環化前駆体 2 のマクロラクトン化により環化ペプチド構造を構築後、最後にクロロヒドリン構造を構築することで得ることとした。また、2 はテトラペプチド 3 とジペプチド誘導体 4 をそれぞれ合成した後、縮合することで得ることとした。本発表では、1 の全合成と構造訂正、および癌細胞に対する細胞毒性評価の詳細について報告する。

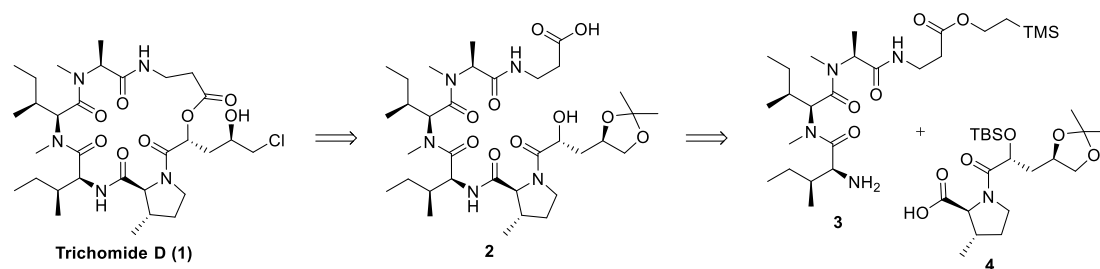


図 1 Trichomide D (**1**) の逆合成

References: Zhou, Y.-M.; Ju, G.-L.; Zhang, X.-F.; Du, F.-Y. *Mar. Drugs*. **2018**, *16*, 519.