

細胞毒性環状デプシペプチド Destruxin F の合成と構造決定

(筑波大院数理物質) ○白井大貴、小嶋汐音、木越英夫、吉田将人

Synthesis and Structure Determination of Cytotoxic Cyclic Depsipeptide Destruxin F (*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Daiki Shirai, Shione Kojima, Hideo Kigoshi, Masahito Yoshida

Destruxins are cytotoxic cyclic depsipeptides isolated from *Metarhizium anisopliae*, and destruxin E having an epoxide in the side chain is the most potent analog in the destruxin family. To elucidate its function, we focused on destruxin F (**1**), the reduced analog of destruxin E. However, the absolute configuration of the hydroxycarboxylic acid moiety is not elucidated. Therefore, we planned a total synthesis of destruxin F (**1**) for structure determination. Desired **1** can be prepared by macrolactonization of **2** obtained by coupling segments **3** and **4**. To determine the absolute configuration, it would be necessary to prepare four possible isomers of amide **4**. **4** can be synthesized by condensation of proline with acid **5**, whose possible isomers would be prepared by Co-catalyzed kinetic resolution of **6**. In this presentation, details of the synthesis, structure determination, and biological evaluation of destruxin F will be presented.

Keywords : Natural product; Cyclic peptide; Cytotoxicity

Destruxin 類は糸状菌から単離された環状デプシペプチド^{1,2)}であり、類縁体の中でも、側鎖にエポキシドを有する Destruxin E が最も強力な細胞毒性を示す。その機能解明のため、Destruxin E の還元体である Destruxin F (**1**)に着目した。一方、ヒドロキシカルボン酸の絶対立体配置が不明であるため、はじめに構造決定を目的に全合成を検討した。望む **1** は、2つの部分構造 **3** および **4** の縮合により得られる **2** のマクロラクトン化で合成可能と考えた。また、構造決定にはアミド **4** の全ての異性体が必要である。そのアミド **4** はプロリンと脂肪酸 **5** との縮合により得られると考え、また **5** のすべての異性体を、Co 触媒を用いた **6** の速度論的光学分割により合成することとした。本発表では、Destruxin F の合成、構造決定と活性評価の詳細について報告する。

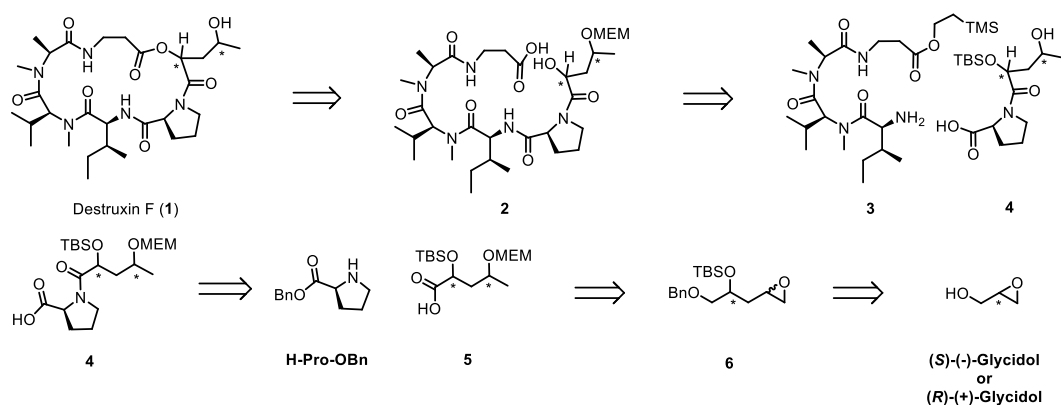


図1 Destruxin F の逆合成

References 1) Païs, M.; Das, B.C.; Ferron, P. *Phytochemistry* **1981**, 20, 715–723; 2) Wahlman, M.; Davidson, B. S. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 643–647.