

Academic Program [Oral A] | 16. Natural Products Chemistry, Chemical Biology : Oral A

📅 Thu. Mar 27, 2025 9:00 AM - 11:10 AM JST | Thu. Mar 27, 2025 12:00 AM - 2:10 AM UTC 🏛️
[A]A404(A404, Bldg. 1, Area 3 [4F])

[[A]A404-2am] 16. Natural Products Chemistry, Chemical Biology

Chair: Masahiro Okada, Masahito Yoshida

🇯🇵 Japanese

9:00 AM - 9:10 AM JST | 12:00 AM - 12:10 AM UTC

[[A]A404-2am-01]

Synthesis of photoaffinity probe for iezoside, a potent sarcoplasmic reticulum calcium pump (SERCA) inhibitor, and analysis of its binding site on SERCA

○Akari Noto¹, Naoaki Kurisawa¹, Kiyotake Suenaga¹ (1. Faculty of Science and Technology, Keio Univ.)

🇯🇵 Japanese

9:10 AM - 9:20 AM JST | 12:10 AM - 12:20 AM UTC

[[A]A404-2am-02]

Isolation and Structure Determination of a New Cyclic Depsipeptide, Shimojilide, from an unidentified Marine Cyanobacterium

○Mizuho Niiyama¹, Naoaki Kurisawa¹, Kiyotake Suenaga¹ (1. Keio Univ.)

🇯🇵 Japanese

9:20 AM - 9:30 AM JST | 12:20 AM - 12:30 AM UTC

[[A]A404-2am-03]

The isolation and structure determination of new lipopeptides, taketamines A-C from marine cyanobacteria

○Kazuki Wakai¹, Naoaki Kurisawa¹, Kairi Umeda¹, Kiyotake Suenaga¹ (1. Keio university)

🇯🇵 Japanese

9:30 AM - 9:40 AM JST | 12:30 AM - 12:40 AM UTC

[[A]A404-2am-04]

Synthetic study of sealgamide, a new linear lipopeptide isolated from marine cyanobacterium in Okinawa

○Asano Tsuchiya¹, Kazuki Wakai¹, Naoaki Kurisawa¹, Kiyotake Suenaga¹ (1. The Univ. of Keio)

🇯🇵 Japanese

9:40 AM - 9:50 AM JST | 12:40 AM - 12:50 AM UTC

[[A]A404-2am-05]

Synthetic study on ComX₁₆₈ pheromone from *Bacillus subtilis* 168

○Sakura Nagasawa¹, Masahiro Okada¹ (1. KANAGAWA University)

🇯🇵 Japanese

9:50 AM - 10:00 AM JST | 12:50 AM - 1:00 AM UTC

[[A]A404-2am-06]

Chemical synthetic study on Oscillatorin, a prenyl-modified cyclic peptide from cyanobacteria

○ryo yamada¹, masahiro okada¹ (1. Kanagawa University)

10:00 AM - 10:10 AM JST | 1:00 AM - 1:10 AM UTC

Break

◆ Japanese

10:10 AM - 10:20 AM JST | 1:10 AM - 1:20 AM UTC

[[A]A404-2am-07]

Synthesis of fluorescently labeled polyamines with cell-penetrating property

○Taiga Ohnishi¹, Raku Irie¹, Chisato Tani², Makoto Inai², Hitoshi Ouchi², Toshiyuki Kan², Masato Oikawa¹ (1. Yokohama City University, 2. University of Shizuoka)

◆ Japanese

10:20 AM - 10:30 AM JST | 1:20 AM - 1:30 AM UTC

[[A]A404-2am-08]

Synthesis of Antrimycin Analogs and Their Antimicrobial Activities.

○Toshiki Murakawa¹, Ibuki Fujiwara¹, Masayoshi Arai², Tetsuro Shinada¹ (1. Osaka Metropolitan Univ., 2. Osaka Univ.)

◆ Japanese

10:30 AM - 10:40 AM JST | 1:30 AM - 1:40 AM UTC

[[A]A404-2am-09]

Total synthesis of Lydiamycin A, Cyclic Depsipeptides Containing Piperazic Acid

○Keisuke Nabata¹, Dong-Chan Oh², Hideo Kigoshi¹, Masahito Yoshida¹ (1. Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba, 2. Natural Products Research Institute, Seoul National University)

◆ Japanese

10:40 AM - 10:50 AM JST | 1:40 AM - 1:50 AM UTC

[[A]A404-2am-10]

Synthesis and structure determination of cytotoxic cyclic depsipeptide Destruxin F

○Daiki Shirai¹, Shione Kojima¹, Hideo Kigoshi¹, Masahito Yoshida¹ (1. Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba)

◆ Japanese

10:50 AM - 11:00 AM JST | 1:50 AM - 2:00 AM UTC

[[A]A404-2am-11]

Synthetic Study of Alotamide A, a Cyclodepsipeptide derived from marine cyanobacteria

○Taishi Okamoto¹, Hideo Kigoshi¹, Masahito Yoshida¹ (1. Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba)

◆ Japanese

11:00 AM - 11:10 AM JST | 2:00 AM - 2:10 AM UTC

[[A]A404-2am-12]

Total Synthesis of Cyclic depsipeptides Benderamide A and Cocosamide B

○Keisuke Suzuki¹, Hideo Kigoshi¹, Masahito Yoshida¹ (1. Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba)

強力な小胞体カルシウムポンプ阻害剤 iezoside の光親和性プローブ合成および結合部位の解析

(慶大理工¹) ○能登 明佳理¹・栗澤 尚瑛¹・末永 聖武¹

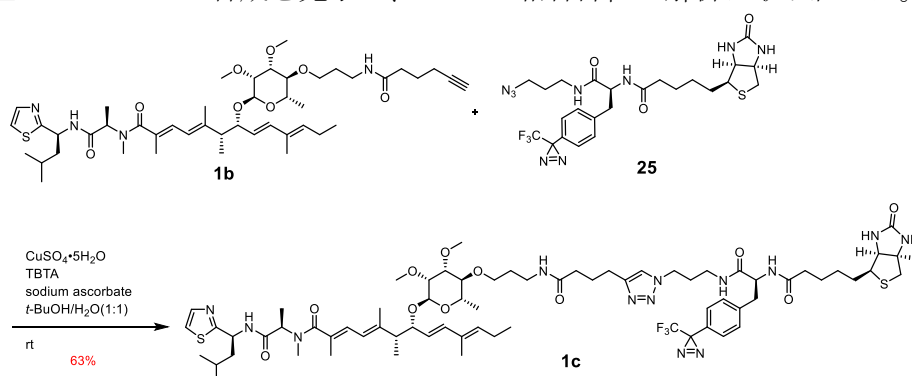
Synthesis of photoaffinity probe for iezoside, a potent sarcoplasmic reticulum calcium pump (SERCA) inhibitor, and analysis of its binding site on SERCA (¹*Faculty of Science and Technology, Keio Univ.*) ○Akari Noto,¹ Naoaki Kurisawa,¹ Kiyotake Suenaga¹

Iezoside is a peptide-polyketide hybrid glycoside, isolated from marine cyanobacterium *Leptochromothrix valpauliae* collected at Ie Island, Okinawa in 2020 in our laboratory¹. It exhibits potent inhibitory activity against calcium pump (SERCA) (K_i 7.1 nM) and potent growth inhibitory activity against HeLa cells (IC_{50} 6.7 nM). However, the binding site of iezoside on SERCA and its interaction with biomolecules other than SERCA are unknown.

We synthesized a photoaffinity probe of iezoside **1c** to identify the binding site of iezoside on SERCA. First, we synthesized iezoside-alkyne probe **1b** by introducing a terminal alkyne into the free hydroxyl group of iezoside, followed by a click reaction with a compound **25** having a photoaffinity labeling moiety, a biotin moiety, and an azido group to complete the synthesis of the desired photoaffinity probe **1c**. And we are analyzing the SERCA binding site. **Keywords** : iezoside, SERCA inhibitor, photoaffinity probe, binding site

イエゾシドは、2020年に沖縄県伊江島で採取された海洋シアノバクテリア *Leptochromothrix valpauliae* より当研究室で単離された新規骨格を有するペプチド-ポリケチドハイブリッド配糖体である¹。強力なカルシウムポンプ (SERCA) 阻害活性 (K_i 7.1 nM)を示し、HeLa細胞に対して強力な細胞増殖阻害活性 (IC_{50} 6.7 nM)を示すことが明らかになっている。しかしながら、イエゾシドのSERCAへの結合部位、SERCA以外の生体分子に対する相互作用は不明である。

今回私たちは、イエゾシドのSERCAとの結合部位を同定するため、イエゾシドの光親和性プローブ **1c** の合成を行った。まずイエゾシドの持つ遊離水酸基に末端アルキンを導入したイエゾシド-アルキンプローブ **1b** を合成し、その後光親和性標識部位とビオチン部位、アジド基を持った基質 **25** とクリック反応を行うことで、目的の光親和性プローブ **1c** の合成を完了し、SERCA結合部位の解析に取り組んだ。



1) Kurisawa, N.; Iwasaki, A.; Teranuma, K.; Dan, S.; Toyoshima, C.; Hashimoto, M.; Suenaga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 11019–11032.

未同定海洋シアノバクテリア由来新規環状デプシペプチド Shimojilide の単離および構造決定

(慶大理工) ○仁井山 瑞歩・栗澤 尚瑛・末永 聖武

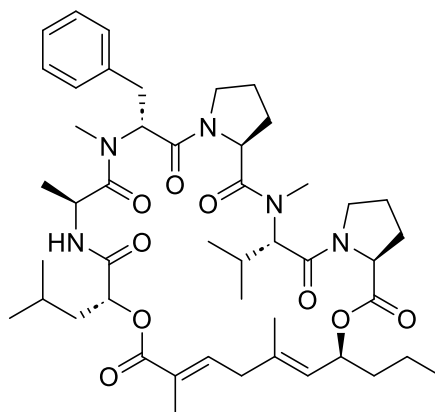
Isolation and Structure Determination of a New Cyclic Depsipeptide, Shimojilide, from an unidentified Marine Cyanobacterium (*Faculty of Science and Technology, Keio University*)

○Mizuho Niiyama, Naoaki Kurisawa, Kiyotake Suenaga

Shimojilide, a new 26-membered cyclic depsipeptide, was isolated from an unidentified marine cyanobacterium collected at Shimoji Island, Okinawa, and its structure was determined. Shimojilide is a hybrid compound consisting of a polyketide moiety containing a β -branched methyl group and a peptide moiety containing two D-amino acids. It shows growth inhibitory activity against human cervical cancer cells. The planar structure of the compound was determined by NMR and MS/MS spectral analyses, and chiral HPLC analyses of acid hydrolysates determined the absolute configuration of the amino acids.

Keywords : Marine natural products; Cyanobacteria; Bioactive substances; Depsipeptide; Shimojilide

沖縄県下地島にて採集した未同定海洋シアノバクテリアより新規 26 員環デプシペプチド shimojilide を単離し、構造決定を行った。shimojilide は β -分岐型のメチル基を含むポリケチド部と 2 つの D-アミノ酸を含むペプチド部からなるハイブリッド型化合物であり、ヒト子宮頸がん細胞に対して増殖阻害活性を示す。本化合物の平面構造は NMR および天然物誘導体の MS/MS スペクトル解析により決定した。アミノ酸の絶対立体配置は酸加水分解物のキラル HPLC 分析によって明らかにし、ポリケチド部の絶対立体配置は本化合物をヒドリド還元して得たポリケチド部誘導体に改良 Mosher 法¹⁾を適用することで決定した。



Shimojilide

- 1) Ohtani, I., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092– 4096.

未同定海洋シアノバクテリア由来新規リポペプチド taketamines A-C の単離と構造決定

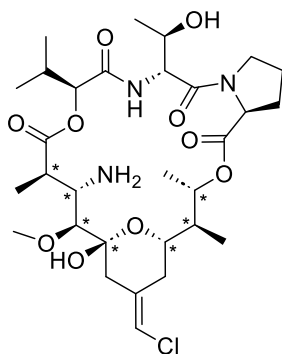
(慶大理工)○若井和樹・栗澤尚瑛・梅田海里・末永聖武

The isolation and structures determination of new lipopeptides, taketamines A-C from an unidentified marine cyanobacterium (*Faculty of Science and Technology, Keio University*) ○ Kazuki Wakai, Naoaki Kurisawa, Kairi Umeda, Kiyotake Suenaga

Marine cyanobacteria have attracted attention as a source of compounds that possess specific biological activity and structure. We isolated new lipopeptides, taketamines A-C, from an unidentified marine cyanobacterium collected at Taketomi island and Iriomote island, Okinawa, and determined the planar structure and a part of the absolute configuration. These lipopeptides are new compounds with primary amine and exo-chloro-olefin. The planar structures of taketamines are determined by NMR analyses. The acid hydrolysis of taketamine A followed by the chiral HPLC analysis and Marfey's method determined the absolute configuration of peptide moiety. Analyses of NOESY and coupling constant of taketamine A determined the relative configuration of polyketide moiety. We are currently attempting to determine the absolute configuration of polyketide moiety by applying Mosher's method.

Keyword : *Lipopeptide; Marine cyanobacteria; Natural product chemistry; primary amine; exo-chloro-olefin*

特異な生物活性や構造を持つような化合物の探索源として、海洋シアノバクテリアが注目されている。本研究では、沖縄県竹富島、西表島で採集した未同定海洋シアノバクテリアより、新規リポペプチド taketamines A-C を単離し、それらの平面構造と一部絶対立体配置を決定した。本物質は、第一級アミンとエキソクロロオレフィンを含む新規化合物である。その平面構造は NMR スペクトル解析により決定した。Taketamine A の酸加水分解物のキラル HPLC 分析と Marfey 法によりペプチド部位の絶対立体配置を決定し、NOESY、結合定数の解析によりポリケチド部位の相対立体配置を決定した。現在 Mosher 法の適用によるポリケチド部位の絶対立体配置の決定を試みている。



Structure of taketamine A

沖縄県産海洋シアノバクテリア由来新規鎖状リポペプチド sealgamide の合成研究

(慶大理工¹) ○土屋 麻乃¹・若井 和樹¹・栗澤 尚瑛¹・末永 聖武¹
 Synthetic study of sealgamide, a new linear lipopeptide isolated from marine cyanobacterium in Okinawa
 (¹*Faculty of Science and Technology, Keio University*) ○Asano Tsuchiya,¹ Kazuki Wakai,¹ Naoaki Kurisawa,¹ Kiyotake Suenaga¹

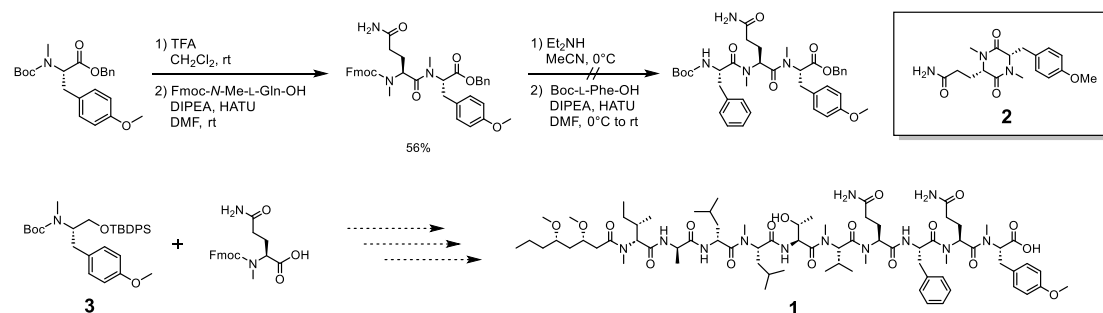
Sealgamide (**1**) is a new linear lipopeptide isolated from the marine cyanobacterium *Okeania* sp. collected at Kume-jima, Okinawa. It comprises ten amino acids and a polyketide moiety, including six *N*-methylated amino acid derivatives. It exhibits potent inhibitory activity against *T. b. rhodesiense* at IC₅₀ 0.55 μM, but not against HeLa cells, a human cervical cancer cell line, indicating selective antitrypanosomal activity.

To confirm the structure and further investigate the structure-activity relationships, we have decided to undertake the synthetic study of sealgamide from its C-terminal. First, we synthesized *N*-methylated amino acids. Since the diketopiperazine **2** formed during the C2 to C3 condensation step, the C-terminal *N,O*-dimethyltyrosine was converted to protected alcohol derivative **3**. Then, subsequent sequential condensation has been carried out to synthesize sealgamide.

Keywords : sealgamide; antitrypanosomal activity; lipopeptide; marine cyanobacterium; synthetic study

Sealgamide (**1**)は、2023 年に沖縄県久米島で採取された海洋シアノバクテリア *Okeania* sp. より当研究室で単離された鎖状の新規リポペプチドである。トリパノソーマ原虫に対して IC₅₀ 0.55 μM で活性を示す一方で、ヒト子宮頸がん細胞の HeLa 細胞に対しては活性を示さず、選択的な抗トリパノソーマ活性を示すことが明らかになっている。

今回私たちは、構造の確定および構造活性相関研究のため、C 末端からの直線的な全合成研究に取り組むこととした。はじめに、*N*-メチルアミノ酸の合成を行った。ジペプチドからトリペプチドへの縮合の際にジケトピペラジン **2** が生成した。そこで、末端の *N,O*-diMeTyr はアルコール保護体 **3** へ変換した。その後、順次縮合を行うことで sealgamide の合成に取り組んでいる。



枯草菌 168 株由来の ComX₁₆₈ フェロモンの化学合成研究

(神奈川大院工) ○長澤さくら・岡田正弘

Synthetic study on ComX₁₆₈ pheromone from *Bacillus subtilis* 168 (Graduate School of Engineering, Kanagawa University) ○Sakura Nagasawa, Masahiro Okada

ComX pheromone functions as a quorum sensing pheromone in *Bacillus subtilis* and generates natural genetic competence and produces antibiotics such as Surfactin A in the control of quorum sensing. ComX pheromone is post-translationally modified peptide that contains a tryptophan residue with a geranyl or a farnesyl group at the gamma position, resulting in the formation of a tricyclic structure. Although a standard strain 168 in *B. subtilis* produces ComX₁₆₈ pheromone, the structure has not been confirmed yet because of its extreme instability. In this study, we conducted synthetic study of the ComX₁₆₈ pheromone by means of hydrophobic anchor supported liquid-solid peptide synthesis methodology.

Keywords : *Bacillus subtilis*; quorum sensing; post-translational modification

枯草菌のクオラムセンシングフェロモンである ComX フェロモンはクオラムセンシング機構により、形質転換や Surfactin A に代表される抗生物質の生産を誘導する。我々は ComX フェロモンが翻訳後修飾によりゲラニル化またはファルネシル化され、さらに分子内環化を経た三環性骨格を有する修飾トリプトファン残基を有する修飾ペプチドであることを明らかにした¹⁾。しかし、枯草菌の標準株である 168 株由来の ComX₁₆₈ フェロモンは極めて不安定なため、その修飾様式や化学構造は完全には証明できていない (Figure 1)。そこで、疎水性アンカーを用いた液相-固相ペプチド合成法を用いて ComX₁₆₈ フェロモンの化学合成研究を行った。

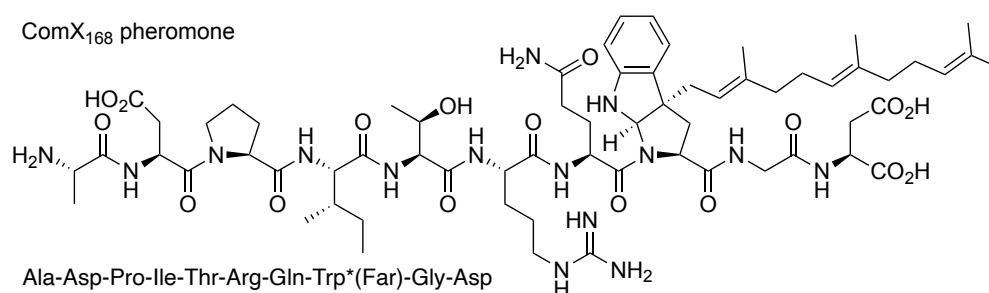


Figure 1. Plausible Chemical Structure and Amino Acid Sequence of ComX₁₆₈ pheromone.

1) M. Okada, S. Sumimoto. *Bacillus* Quorum Sensing Pheromones: ComX and Phr. ACS Symposium Series; Microbial Rules of Life, 2020, Chap. 11: 201-217.

シアノバクテリアが産生するプレニル修飾された環状ペプチド Oscillatorin の化学合成研究

(神奈川大院工) ○山田涼生・岡田正弘

Chemical synthetic study on Oscillatorin, a prenyl-modified cyclic peptide from cyanobacteria
(Graduate School of Engineering, Kanagawa University) ○Ryo Yamada, Masahiro Okada

The tryptophan residues of Kawaguchipectin A and Oscillatorin, which are cyclic peptides named cyanobactin produced by cyanobacteria, possess post-translationally modified with a dimethylallyl group to form tricyclic core scaffold.^{1,2)} In addition, Trikoramide and Motobamide were recently reported to possess the same dimethylallylated tryptophan residue, respectively. The stereochemistry of the modified tryptophan residue has been determined except for Oscillatorin. In order to determine the precise stereochemistry of the modification, a chemical synthesis of Oscillatorin was conducted with hydrophobic anchor supported liquid-solid peptide synthesis method.

Keywords : *post-translational modification; tryptophan; prenylation; peptide*

シアノバクテリアが産生するシアノバクチンと言われる環状ペプチドであるカワグチペプチン A やオシラトリンは、翻訳後修飾によってジメチルアリル化され、さらに三環性骨格を形成した修飾トリプトファン残基を有している (Figure 1)^{1,2)}。それらに加えて近年、Trikoramide と Motobamide がそれぞれ同様の修飾様式を有するトリプトファン残基を有することが報告された。これらのうち、Oscillatorin を除いた全てのシアノバクチンの修飾トリプトファン残基の立体化学は決定されている。そこで、Oscillatorin における立体化学を含めた修飾トリプトファン残基の決定するために、疎水性アンカーを用いた液相-固相ペプチド合成法を用いてオシラトリンの化学合成研究を行った。

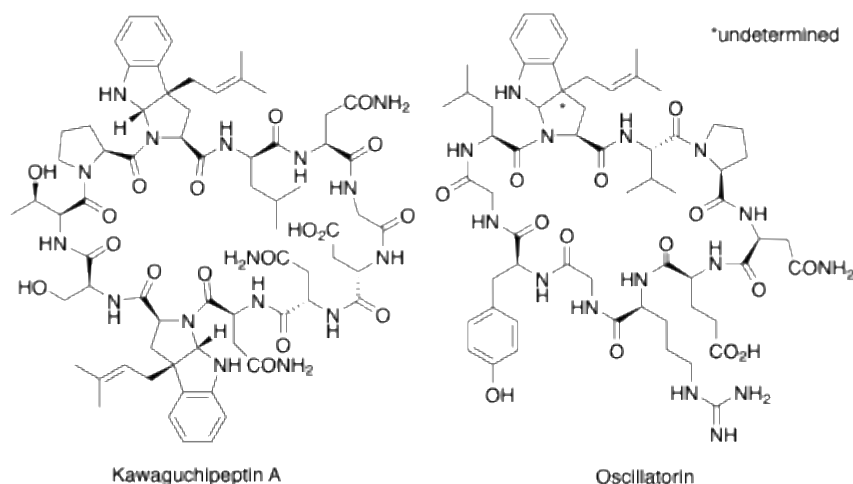


Figure 1. Chemical Structure of Kawaguchipectin A and Oscillatorin.

1) K. Ishida, et al, Tetrahedron 1996, 52: 9025. 2) T Sano, and K Kaya. Tetrahedron Lett 1996, 37: 6873.

多様な鎖長を有する蛍光標識化ポリアミンの合成研究

(横浜市立大学¹・静岡県立大学²) ○大西 大河¹・入江 楽¹・谷 知恵²・
稲井 誠²・大内 仁志²・菅 敏幸²・及川 雅人¹

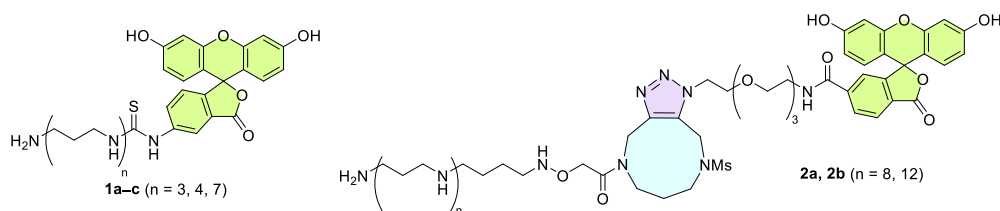
Synthesis of fluorescently labeled polyamines with cell-penetrating property
(¹Yokohama City University, ²University of Shizuoka) ○Taiga Ohnishi,¹ Raku Irie,¹
Chisato Tani,² Makoto Inai,² Hitoshi Ouchi,² Toshiyuki Kan,² Masato Oikawa¹

Aculeines are potent marine toxins that contain polyamines in their structures. We had previously observed that a fluorescently labeled, synthetic polyamine (12-mer) penetrates the plasma membrane of HeLa cells and enters the nucleus. In this study, to investigate the relationships between the chain length of polyamines and their cell-penetrating activities, we synthesized fluorescently labeled polyamines with diverse chain lengths.

Keywords : polyamine; cell-penetrating activity; fluorescent labeling; structure-activity relationships

海産毒 aculeine 類は、その構造に長鎖ポリアミンを含む¹。過去に我々は蛍光標識化ポリアミン (12 量体) が単独で細胞膜を透過することを見出しており、aculeine 類はポリアミンのその性質を利用して細胞内に侵入し、生物活性を示すと推測している。この作用機序の検証に向けては、重合度の異なるポリアミンを用いた鎖長と細胞膜透過性の関係を調べるのが有用であると考えられた。しかし天然においてポリアミンはしばしば構造的に不均一な形で存在し、またそのカチオン性から高純度に精製することが困難であるという問題があった。そこで本研究では、様々な重合度の蛍光標識化ポリアミンの化学合成に取り組むこととした。

昨年の本会において報告した完全保護体を出発原料とした。そして末端部を遊離の第一級アミンとした後に、FITC (fluorescein-4-isothiocyanate) を反応させることにより蛍光標識体 **1a-c** を合成した。また末端部をアルデヒドとした保護ポリアミンに対して、オキシムライゲーションにより DACN (4,8-diazacyclononyne)³ を導入し、アジド基との付加環化反応をおこなうことで蛍光標識化ポリアミン **2a, 2b** を合成した。現在、これらの培養細胞アッセイを進めている。



- 1) (a) S. Matsunaga et al, *ChemBioChem* **2011**, 12, 2191–2200.
(b) H. Watari et al, *Chem. Lett.* **2023**, 52, 185–189.
- 2) 大西大河、入江楽、及川雅人、日本化学会第 104 春季年会 (2024) H935-3pm-10.
- 3) (a) K. Tomooka et al, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1190–1194.
(b) K. Tomooka et al, *Chem. Lett.* **2019**, 48, 495–497.

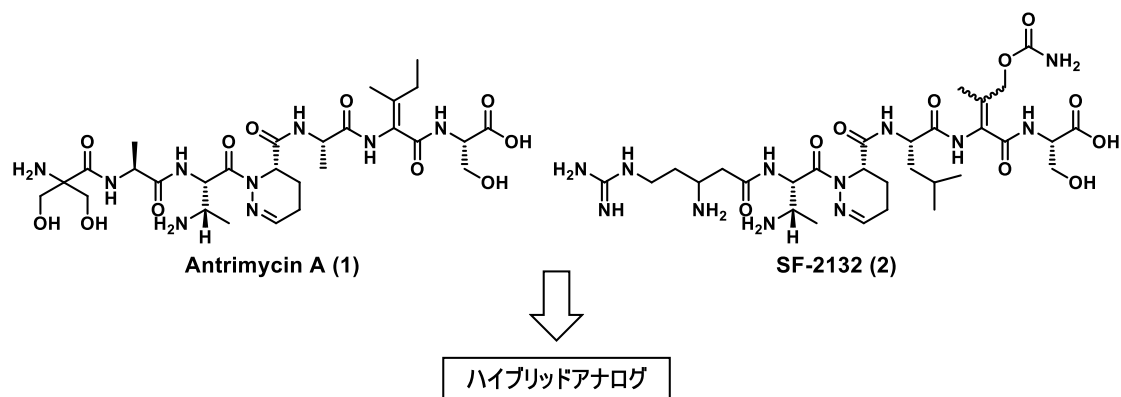
アントリマイシン N 末端改変アナログの合成と抗菌活性

(阪公大院理¹・阪大院薬²) ○村川 俊樹¹・藤原 維吹¹・荒井 雅吉²・品田 哲郎¹
 Synthesis of Antrimycin Analogs and Their Antimicrobial Activities (¹*Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University*, ²*Graduate School of Medicine, Osaka University*)
 ○Toshiki Murakawa,¹ Ibuki Fujiwara,¹ Masayoshi Arai,² Tetsuro Shinada¹

Antrimycin A (**1**) and SF-2132 (**2**), isolated from actinomycetes bacteria, are known as a unique class of peptide natural products with several non-proteinogenic amino acids. These natural products showed anti-mycobacterial activities.^{1,2} In conjunction with our interests in the structure activity relationship of **1** and **2**, we designed antrimycin–SF-2132 hybrid analogs fusing the left part of **2** and the right part of **1**. In this presentation, we report the synthesis of the designed analogs and their anti-microbial activities.

Keywords : Peptides; Analog Synthesis; Antimicrobial Activity

アントリマイシン A (**1**)および SF-2132 (**2**)は放線菌類から単離された、抗結核活性を示すペプチド化合物である^{1,2}。我々は、これら天然物の構造と活性に興味をもち、その合成基礎となるアントリマイシン類の全合成を報告した³。今回、**2**の左側と**1**の右側を融合したアントリマイシン–SF-2132 ハイブリッドアナログを設計・合成し、それらの抗菌活性を評価したので報告する。



- 1) Shimada, N.; Morimoto, K.; Naganawa, H.; Takita, T.; Hamada, M.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiotics* **1981**, *34*, 1613–1614.
- 2) Kondo, Y.; Tohyama, H.; Shomura, T.; Sezaki, M.; Niwa, T.; Kojima, M. *Meiji Seika Kenkyu Nenpo* **1985**, *24*, 27–31.
- 3) 田村優作, 藤原維吹, 中山淳, 品田哲郎, 日本化学会第 103 春季年会, D1442-2pm-02.

ピペラジン酸含有環状デプシペプチド Lydiamycin A の全合成

(筑波大院数理物質¹・ソウル大学校²) ○奈幡 圭亮¹・Dong-Chan Oh²・木越 英夫¹・吉田 将人¹

Total synthesis of Lydiamycin A, Cyclic Depsipeptides Containing Piperazic Acid (¹*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*, ²*Natural Products Research Institute, Seoul National University*) ○Keisuke Nabata¹, Dong-Chan Oh², Hideo Kigoshi¹, Masahito Yoshida¹

Lydiamycin A, isolated from actinomycetes, is a cyclic depsipeptide containing non-proteogenic piperazic acids. This compound exhibits unique cancer cell metastasis-inhibitory and antibacterial activities. Recently, the structural revision of lydiamycin A has been reported; however, total synthesis of this natural product has not been achieved. Therefore, we investigated a total synthesis toward bioorganic chemistry research on lydiamycins. Although we synthesized the proposed structure and its diastereomer (Figure 1: **1a-1d**), the ¹H NMR spectra of synthetic molecules were not identical to that of the natural product. Based on the spectral analysis of the natural product and synthetic analogs, we finally achieved the total synthesis and structure revision of lydiamycin A. In this presentation, we will report the results of this research in detail.

Keywords : Natural Product; Cyclic Depsipeptide; Piperazic Acid

放線菌から見いだされたピペラジン酸含有環状デプシペプチド Lydiamycin A は、抗菌活性やがん細胞の転移阻害活性を示す^{1),2)}。近年、Lydiamycin A の構造訂正が報告されたが³⁾、これまでに全合成は達成されていない。我々は、Lydiamycin 類の生物有機化学研究を指向して、はじめに Lydiamycin A の全合成を検討した。実際に、Lydiamycin A 提唱構造とそのジアステレオマー (Figure 1: **1a-1d**) を合成したが、天然物と ¹H NMR スペクトルが一致しなかった。最終的に、天然物および合成化合物のスペクトル解析を基盤として、Lydiamycin A の全合成と構造改訂を達成した。本発表では、これら研究結果の詳細について報告する。

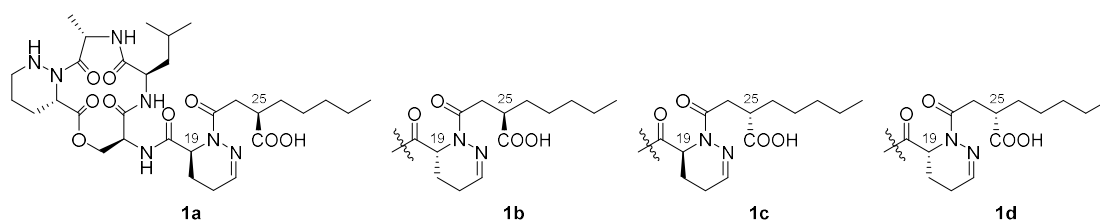


Figure 1. Lydiamycin A の提唱構造とそのジアステレオマー

References

- 1) Huang, X.; Roemer, E.; Sattler, I.; Moellmann, U.; Christner, A.; Grabley, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3067–3072.
- 2) Wang, W.; Kim, S.; Vu, T.H.N.; Quach, N.T.; Oh, E.; Park, K.; Park, C.; Cho, Y.; Jang, H.; Roh, E.; Lee, J.; Kang, E.; Han, S.; Phi, Q.; Kang, H. *J. Nat. Prod.* **2023**, *86*, 751–758.
- 3) Hwang, S.; Shin, D.; Kim, T.; An, J.; Jo, S.; Jang, J.; Hong, S.; Shin, J.; Oh, D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3855–3859.

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。

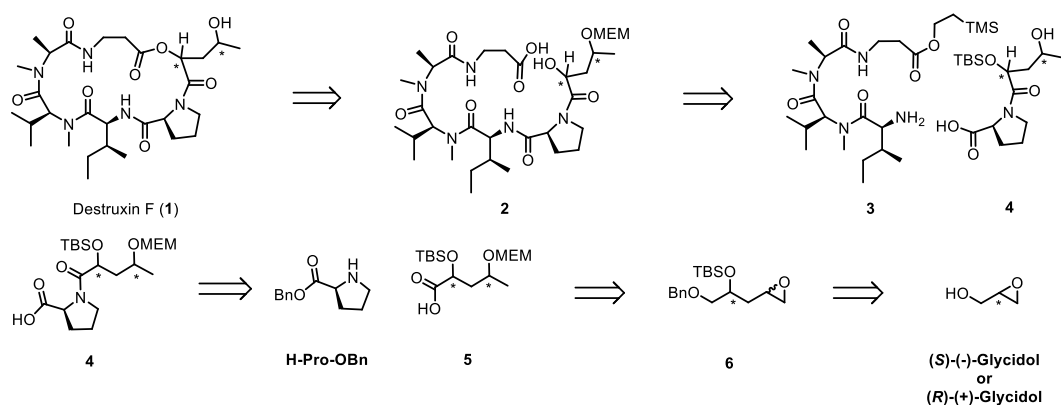


図1 Destruxin F の逆合成

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.

海洋シアノバクテリア由来環状デプシペプチド Alotamide A の合成研究

(筑波大院数理物質) ○岡本 大志・木越 英夫・吉田 将人

Synthetic Study of Alotamide A, a Cyclodepsipeptide derived from marine cyanobacteria
(Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba) ○Taishi Okamoto,
Hideo Kigoshi, Masahito Yoshida

Alotamide A is a cyclodepsipeptide isolated from marine cyanobacteria, and absolute configuration of two chiral centers in the unsaturated polyketide has not been elucidated. This natural product exhibits moderate Ca^{2+} influx activity in mouse cerebral cortical neurons, but its mechanism of action is not clarified. Therefore, we planned a total synthesis to determine the absolute configuration toward further bioorganic chemistry research on alotamide A.

Alotamide A can be obtained by coupling unsaturated polyketide and tripeptide, and following macrocyclization. In fact, we have achieved the synthesis of the fatty acid and peptide moieties, and the coupling of both segments. Next, we investigated reaction conditions for a formation of the macrocycle. In this presentation, the details of the synthetic study of alotamide A will be reported.

Keywords : Marine natural product, Cyclodepsipeptides

Alotamide A¹⁾は、海洋シアノバクテリアから単離・構造決定された環状デプシペプチドであり、不飽和ポリケチド上の2つの不斉点について絶対立体配置がわかっていない。また、マウス的大脑皮質神経細胞に対するカルシウム流入活性を示すことが報告されているが、作用機序についても不明である。そこで我々は、Alotamide A の生物有機化学研究を指向して、絶対立体配置の決定を目的とした全合成を計画した。

Alotamide A は、不飽和ポリケチドの合成後、ペプチドとの連結と大員環形成によって合成できると考えた。これまでに脂肪酸部とペプチド部位の合成、その連結を達成しており、次に大員環形成の反応条件について検討した。本発表では、この詳細について報告する。

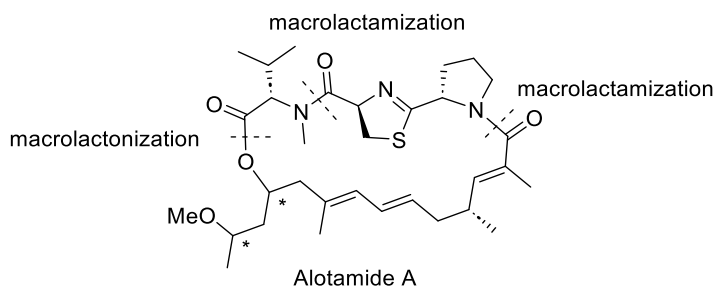


図1 Alotamide A の大員環形成検討

Reference

- 1) Soria-Nercado, I. E.; Pereira, A.; Cao, Z.; Murray, T. F.; Gerwick, W. H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4704–4707.

環状デプシペプチド Benderamide A および Cocosamide B の全合成

(筑波大院数理物質) ○鈴木 啓友・木越 英夫・吉田 将人

Total Synthesis of Cyclic Depsipeptides Benderamide A and Cocosamide B (*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Keisuke Suzuki, Hideo Kigoshi, Masahito Yoshida

Benderamide A (**1a**) and Cocosamide B (**1b**) are cyclic depsipeptides isolated from marine cyanobacteria. Interestingly, the intensity of their cytotoxicity is different against human breast cancer cells (MCF-7, **1a**: $IC_{50} > 50 \mu M$, **1b**: $IC_{50} = 39 \mu M$). To elucidate the structure-activity relationships of these natural products, we planned the total synthesis of benderamide A (**1a**) and cocosamide B (**1b**).

The natural products could be obtained by macrolactonization of cyclization precursor **2** (path A) or macrolactamization of cyclization precursor **3** (path B). Based on the investigation of macrocyclization, we successfully achieved the total synthesis of **1a** and **1b** through macrolactamization. In this presentation, we will report the details of synthetic studies and biological evaluation of cytotoxicity against MCF-7.

Keywords: Natural product, Total synthesis, Cyclic depsipeptides

Benderamide A (**1a**) および Cocosamide B (**1b**) は、海洋シアノバクテリアより単離・構造決定された環状デプシペプチドである^{1,2)}。興味深いことに、アミノ酸が 1 残基のみ違うだけだが、ヒト乳がん細胞 (MCF-7) に対する両者の生物活性の強度が異なる (**1a**: $IC_{50} > 50 \mu M$, **1b**: $IC_{50} = 39 \mu M$)¹⁾。そこで我々は、これら 2 つの天然物が示す生物活性と構造との相関の解明を目的とした全合成を計画した。

これら天然物は、環化前駆体 **2** のマクロラクトン化 (path A)、または **3** のマクロラクタム化 (path B) により合成できると考えた (図 1)。検討の結果、マクロラクタム化を経ることで所望の **1a** および **1b** の全合成を達成した。本発表では、合成の詳細と MCF-7 に対する細胞毒性を評価した結果についても報告する。

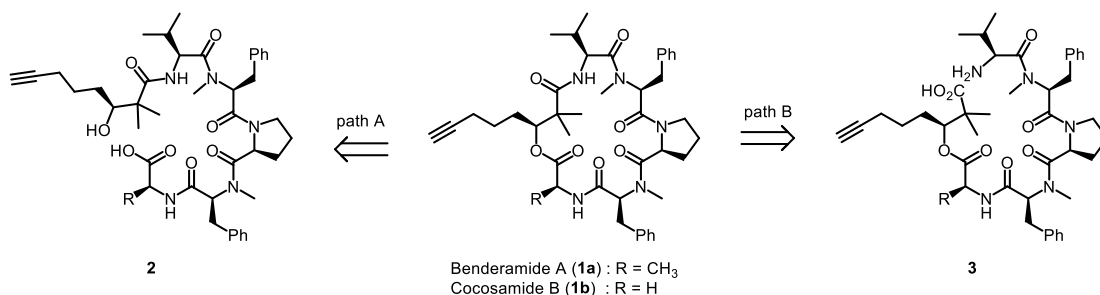


図 1 Benderamide A および Cocosamide B の逆合成

References

- 1) Ding, C. Y.; Ong, J. F.; Goh, H. C.; Coffill, C. R.; Tan, L. T. *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 409.
- 2) Gunasekera, S. P.; Owle, C. S.; Montaser, R.; Luesch, H.; Paul, V. J. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 871.