

Abstract

Project Code: MRG5380099

Project Title: Bioactive Cyclic Depsipeptide Natural Products: Methodology and Synthesis

Investigator: Dr Sirirat Kumarn, Institute of Molecular Biosciences, Mahidol University

E-mail Addresses: sirirat.kum@mahidol.ac.th, prettyrat@hotmail.com, ksirirat@cri.or.th

Project Period: 2 years (extension: 1 year 3 months)

A solid-phase total synthesis of integerrimide A, a cyclic heptapeptide natural product, is reported. This work employs a solid-supported safety-catch linker which enables head-to-tail cyclisation of the requisite linear peptide precursor as a method of cleaving the peptide from the solid support, and highlights a new tandem approach to direct macrocyclisation. It provides access to useful quantities of integerrimide A in 16 steps and 19% overall yield, based on the manufacturer's stated resin substitution from commercially available materials, and also verifies the absolute stereochemistry of the natural product.

Keywords: integerrimide A, cyclic peptide, cyclic depsipeptide, macrocyclisation, solid-phase peptide synthesis, natural product synthesis

รหัสโครงการ: MRG5380099

ชื่อโครงการ: การศึกษาและพัฒนากระบวนการทางเคมีเพื่อสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติประเภทเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ

ชื่อนักวิจัย: อ. ดร. ศิริรัตน์ กุมาร สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: sirirat.kum@mahidol.ac.th, prettyrat@hotmail.com, ksirirat@cri.or.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (ขยายเวลา 1 ปี 3 เดือน)

การสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติประเภทเปปไทด์แบบวงได้ถูกพัฒนาขึ้นจากการศึกษาการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติประเภทเปปไทด์แบบวง ซึ่งสามารถทำได้สำเร็จจากการใช้ safety-catch linker ในการสังเคราะห์เปปไทด์บนนิวคลีโอไทด์ของแข็งโดยใช้กระบวนการที่ใช้หมู่ Fmoc เป็นหมู่ปกป้อง โดยได้พัฒนาแนวทางใหม่ (tandem approach) ที่เปปไทด์เชิงเส้นที่ต้องการจะปิดวง (macrocyclisation) ในขั้นตอนเดียวกับการหลุดจากเรซินเมื่อปลดหมู่ปกป้องออก กระบวนการสังเคราะห์สามารถสังเคราะห์ integerrimide A ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 7 ตัวต่อกันเป็นวง ซึ่งถือว่าเป็นวงขนาดเล็กที่สังเคราะห์ได้ยากลำบากด้วยวิธีทั่วไป และมีฤทธิ์ทางชีวภาพด้านต้านมะเร็งที่น่าสนใจสามารถใช้เพื่อศึกษากระบวนการออกฤทธิ์ (mechanism of action) หรือการปรับปรุงโครงสร้างให้มีฤทธิ์ที่ดีขึ้น การสังเคราะห์ integerrimide A ครั้งนี้ยังเป็นรายงานการสังเคราะห์รายงานแรกของผลิตภัณฑ์ธรรมชาตินี้ด้วย (19% yield จากทั้งหมด 16 ขั้นตอน) การสังเคราะห์นี้ยังช่วยยืนยัน stereochemistry ของ integerrimide A ว่าประกอบไปด้วยกรดอะมิโนที่อยู่ใน L-form ทั้งหมด และยังไม่ทำให้เกิด racemisation ใดๆ อีกด้วย

คำหลัก: integerrimide A, เปปไทด์แบบวง, เปปไทด์แบบวง, การปิดวง, การสังเคราะห์เปปไทด์บนนิวคลีโอไทด์ของแข็ง, การสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ