

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20611002

研究課題名（和文）新規チャンネル結合化合物の合成と結合部位の同定

研究課題名（英文）Synthesis and binding sites of new compounds which bind to the sodium channels

研究代表者

佐竹 真幸（SATAKE MASAYUKI）

東京大学・大学院理学系研究科・准教授

研究者番号：90261495

研究成果の概要（和文）：渦鞭毛藻が生産する単環性エーテル化合物ブレビスミドの効率的改良合成を達成した。合成した化合物を用いて、ブレビスミドの生物活性試験を行い、ブレビスミドがマウスに対する致死毒性を示さないが、マウスリンパ腫細胞に対して弱い毒性を示すことを明らかとした。ブレビスミドの構造活性相関解明を目指して合成研究を行い、ヒドロキシ基の還元された類縁体合成に成功した。また、立体配置不明であった新規ポリ環状エーテル化合物ブレビスシンの B C - D E 環部のモデル合成を行い、ブレビスシンの完全構造決定を行った。さらに、ブレビスシンの全合成を行い、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を鍵反応として用いて、全合成に成功した。3環性エーテル A B C 環部を、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を用いて収率的に合成し、A B C 環部と E F 環部をアルドール縮合により連結後閉環し、6環性ポリ環状エーテル骨格を構築した。最後に、予め合成したジエノール側鎖とエーテル環構造を鈴木-宮浦クロスカップリング反応により連結し、ブレビスシン全合成を達成した。

ブレビスシンの全合成は、世界に先駆けて成功した。ブレビスシンは、赤潮毒プレベトキシンのナトリウムチャンネルに対する結合を阻害することが明らかとなっている。さらに、ブレビスシン全合成の過程で、シリルエーテル系保護基の化学選択的脱保護反応を見出した。この反応は、有機合成における重要なステップであるヒドロキシ基の脱保護反応を効率化する重要な知見であった。

研究成果の概要（英文）：A polycyclic ether brevisin was isolated from the red tide dinoflagellate *Karenia brevis*, which produces a variety of polycyclic ethers such as brevetoxins, brevenal, and a monocyclic ether amide brevisamide. Its unique structure consists of two fused tricyclic ether ring assemblies bridged by a methylene carbon and a conjugated aldehyde side chain, which is similar to brevenal and brevisamide. Its separated polycyclic ether skeleton in the center of the molecule is unusual in the marine polycyclic ethers. Interestingly, even though its skeletal structure is divided into two tricyclic ether units by the methylene, brevisin inhibits the binding of tritiated 42-dihydrobrevetoxin B (PbTx-3) to the voltage sensitive sodium channels (VSSC). In order to confirm its aberrant chemical structure, elucidate its interaction with VSSC, and evaluate its other biological activities, chemical synthesis for its supply was essential. Here the total synthesis of brevisin based on highly convergent strategy using Suzuki-Miyaura cross coupling and aldol reaction as the key reactions was achieved in 29 steps (the longest linear sequence).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：

科研費の分科・細目：ケミカルバイオロジー

キーワード：環状エーテル、鈴木カップリング、渦鞭毛藻、ナトリウムチャンネル

1. 研究開始当初の背景

エーテル環が梯子状に縮環したポリ環状エーテル化合物は、渦鞭毛藻の代表的な二次代謝産物である。これらの化合物は、ヒトに健康被害をもたらす食中毒や赤潮の原因物質であることのみならず、複雑な構造と強力かつ特異的な活性を有するために、注目を集める化合物群である。しかしながら、これらの化合物の渦鞭毛藻による生産量が微量であるために、作用機構が明らかになった例は少ない。アメリカ東海岸で赤潮を形成する渦鞭毛藻 *Karenia brevis* も複雑な構造を有する環状エーテル化合物を多数生産している。渦鞭毛藻の成分検索の過程で *Karenia brevis* より新規な環状エーテルアミド化合物プレビサミドとポリ環状エーテル化合物プレビシンが単離され、その複雑な構造が報告され、その構造と活性の関心に興味を持たれていた。

2. 研究の目的

プレビサミドは、これまでに *K. brevis* から単離された事がない、環状エーテルアミド構造を有していた。また、プレビシンは、エーテル環の連続的縮環構造が途切れ、二つの3環性エーテル環ユニットがメチレンで連結された前例のない構造を有しており構造確認が必要であった。さらに、プレビサミド、プレビシンの活性は、試料量の不足から解明が行なわれていなかった。鈴木-宮浦クロスカップリング反応を鍵反応として用いてプレビサミドとプレビシンを化学合成し、これらの化合物の構造確認と全立体配置を決定すると共に、活性試験に十分な量の化合物を供給して、両化合物の生物活性を明らかとする事を目的とした。

3. 研究の方法

単環性エーテルアミド化合物プレビサミドは、ジエナール側鎖と6員環エーテルフラグ

メントを鈴木-宮浦クロスカップリング反応により連結後、末端のヒドロキシ基をアミドに変換した、最後にアリルアルコールをアルデヒドへと酸化して合成した。プレビシンは、3環性エーテルABC環部を鈴木-宮浦クロスカップリング反応を用いた収束的方法により合成した。次に別途合成した2環性EF環フラグメントとABC環部をアルドール縮合により結合させた後、D環を構築して、6環性ポリ環状エーテル骨格を合成した。プレビサミドと同様にポリ環状エーテル部とジエナール側鎖を鈴木-宮浦クロスカップリング反応により連結し、アリルアルコールをアルデヒドに変換して、プレビサミドの全合成に成功した。合成した化合物を、腫瘍細胞による細胞毒性試験に供して、プレビサミドおよびプレビシンの生物活性を明らかとした。

4. 研究成果

赤潮渦鞭毛藻 *Karenia brevis* が生産する環状エーテルアミド化合物プレビサミドとポリ環状エーテル化合物プレビシンの全合成を世界に先駆けて成功した。両化合物のNMRスペクトルは天然物のNMRスペクトルと完全に一致し、天然物の構造の妥当性を証明すると共に、プレビシンのエーテル環ユニットの立体的相関を明らかとし、絶対立体配置の決定にも成功した。プレビサミドの生物活性試験を行い、マウスに対する致死毒性は示さないが、腫瘍細胞 P388 に対する弱い細胞毒性を有する事を明らかとした。プレビシンは、プレベトキシン類のナトリウムチャンネルへの結合を阻害する。ナトリウムチャンネルを発現した神経芽細胞に対する細胞毒性を試験したが、プレビシンは細胞毒性を示さなかった。この結果は、プレビシンは、プレベトキシン類と異なり、ナトリウムチャンネルには弱く結合するが、神経毒性を示さない事を示唆した。

5 . 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[ 雑誌論文 ] ( 計 7 件 )

- T. Kuranaga, N. Ohtani, R. Tsutsumi, D.G. Baden, J. L. C. Wright, M. Satake, K. Tachibana, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 696-699. (査読有). Total Synthesis of (-)-Brevisin: A concise synthesis of a new marine polycyclic ether.
- T. Kuranaga, S. Ishihara, N. Ohtani, M. Satake, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6345-634(査読有). Chemoselective deprotection of silyl ethers by DIBALH.
- T. Kuranaga, M. Satake, D. G. Baden, J. L. C. Wright, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4673-4676(査読有). Synthesis of the BC/DE ring model of brevisin for confirmation of the structure around the acyclic junction.
- R. Tsutsumi, T. Kuranaga, J. L. C. Wright, D. G. Baden, E. Ito, M. Satake, K. Tachibana, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6775-6782(査読有). An improved synthesis of (-)-brevisamide, a marine monocyclic ether amide of dinoflagellate origin.
- T. Shirai, T. Kuranaga, D. G. Baden, J. L. C. Wright, M. Satake, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1394-1396(査読有). Synthesis of a proposed biosynthetic intermediate of a marine cyclic ether brevisamide for study on biosynthesis of marine ladder-frame polyethers.
- N. Ohtani, R. Tsutsumi, T. Kuranaga, T. Shirai, D. G. Baden, J. L. C. Wright, M. Satake, K. Tachibana, *Heterocycles*, **2010**, *80*, 825-830(査読有). Synthesis of the ABC ring fragment of brevisin, a new dinoflagellate polycyclic ether.

T. Kuranaga, T. Shirai, J. L. C. Wright, D. G. Baden, M. Satake, K. Tachibana, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 217-220(査読有). Synthesis and structural confirmation of brevisamide, a new marine cyclic ether alkaloid from the dinoflagellate *Karenia brevis*.

[ 学会発表 ] ( 計 24 件 )

- T. Kuranaga; N. Ohtani; R. Tsutsumi; S. Ishihara; M. Satake; J. L. C. Wright; K. Tachibana  
Total synthesis of brevisin, a new brevetoxin inhibitor.  
Pacifichem 2010 Honolulu Hawaii 2010 Dec. 15-20.  
石原周二、倉永健史、佐竹真幸、橘和夫  
構造活性相関研究を目指したプレビシン人工類縁体の合成研究  
日本化学会第 91 春季年会 2011 年 3 月 28 日神奈川大学横浜キャンパス  
荒井博貴、堤亮祐、倉永健史、佐竹真幸、橘和夫  
構造活性相関研究に向けた海産環状エーテル天然物プレビスミドの類縁体合成  
日本化学会第 91 春季年会 2011 年 3 月 28 日神奈川大学横浜キャンパス  
倉永健史、大谷真人、堤亮祐、石原周二、佐竹真幸、Wright JLC、橘和夫  
ポリ環状エーテル天然物の効率的全合成、プレビシン  
第 51 回天然有機化合物討論会 2010 年 10 月 1 日静岡コンベンションツアースター  
倉永健史、堤亮祐、大谷真人、Wright JLC、佐竹真幸、橘和夫  
プレトキシンのナトリウムチャンネルへの結合を阻害する新規ポリ環状エーテル天然物プレビスミンの全合成  
日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会 2010 年 5 月 18 日 慶応大学  
堤亮祐、倉永健史、白井智大、伊藤恵美子、Wright JLC、佐竹真幸、橘和夫  
生物活性解明を目指した海産環状エーテ

ルプレキサミドの合成  
日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回  
年会 2010 年 5 月 18 日 慶応大学  
堤亮祐、倉永健史、白井智大、Wright JLC、  
佐竹真幸、橘和夫  
海産環状エーテルアミド プレキサミド  
の改良合成  
日本化学会第 90 春季年会 2010 年 3 月  
28 日 近畿大学  
倉永健史、堤亮祐、大谷真人、Wright JLC、  
佐竹真幸、橘和夫  
海産ポリ環状エーテルプレキシンの合成  
研究  
日本化学会第 90 春季年会 2010 年 3 月  
28 日 近畿大学  
倉永健史、佐竹真幸、Wright JLC、橘和  
夫  
渦鞭毛藻由来ポリ環状エーテル天然物ブ  
レキシンの非環状メチレンを介した相体  
立体配置決定を指向した合成研究  
新規素材探索研究会第 8 回セミナー  
2009 年 6 月 5 日 新横浜フジビューホテ  
ル  
白井智大、倉永健史、Wright JLC、佐竹  
真幸、橘和夫  
ポリ環状エーテル化合物の生合成機構解  
明を目指したプレキサミド推定前駆体の  
合成  
新規素材探索研究会第 8 回セミナー  
2009 年 6 月 5 日 新横浜フジビューホテ  
ル  
倉永健史、白井智大、堤亮祐、大谷真人、  
Wright JLC、佐竹真幸、橘和夫  
プレキサミドの全合成およびポリ環状エ  
ーテル化合物の生合成研究を目指した推  
定前駆体の合成  
第 51 回天然有機化合物討論会 2009 年  
10 月 7 日～9 日 名古屋市公会堂  
倉永健史、佐竹真幸、Wright JLC、橘和  
夫  
渦鞭毛藻由来ポリ環状エーテル天然物ブ  
レキシンの非環状メチレンを介した相体  
立体配置決定を指向した合成研究

新規素材探索研究会第 8 回セミナー  
2009 年 6 月 5 日 新横浜フジビューホテ  
ル  
大谷真人、堤亮祐、倉永健史、佐竹真幸、  
Wright JLC、橘和夫  
渦鞭毛藻由来環状ポリエーテル天然物ブ  
レキシンの A B C 環部の合成研究  
日本化学会第 89 春季年会 2009 年 3 月  
29 日 日本大学理工学部  
倉永健史、佐竹真幸、Wright JLC、橘和  
夫  
渦鞭毛藻由来ポリ環状エーテル天然物ブ  
レキシンの非環状メチレンを介した相体  
立体配置決定を指向した合成研究  
日本化学会第 89 春季年会 2009 年 3 月  
29 日 日本大学理工学部  
白井智大、倉永健史、Wright JLC、佐竹  
真幸、橘和夫  
環状エーテルアルカロイドプレキサミド  
の生合成における鎖状前駆体の合成  
日本化学会第 89 春季年会 2009 年 3 月  
29 日 日本大学理工学部

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/natural/>

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
佐竹 真幸 (SATAKE MASAYUKI)  
東京大学・大学院理学系研究科・准教授  
研究者番号：90261495