

NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) “A concise synthesis of a new marine polycyclic ether”

The polycyclic ether (-)-brevisin (**1**, Figure 1) was isolated from the red tide dinoflagellate *Karenia brevis*, which produces a variety of polycyclic ethers such as the brevetoxins, brevenal, and the monocyclic ether amide brevisamide. Brevisin's 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 the side chain in brevenal and brevisamide.

The first and highly efficient total synthesis of (-)-brevisin has been achieved. The polycyclic ether core was constructed in short steps by means of a Suzuki-Miyaura cross coupling reaction and aldole addition as the key steps. The compound was synthesized in only 29 steps (longest linear sequence) from commercially available starting materials, 2-deoxy-D-ribose. The synthesis provided over 70 mg of a marine polycyclic ether compound.

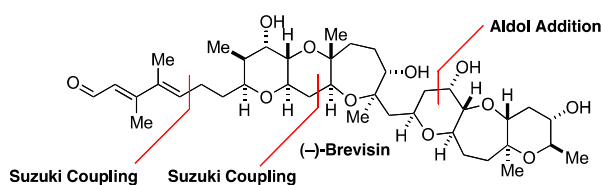


Fig. 1 Structure of brevisin (**1**) and key reactions for total synthesis of **1**.

1.(1)-1) *Org. Lett.*, **13**, 696-699 (2011)

(2) “Prorocentrol, a polyoxy linear carbon chain compound isolated from the toxic dinoflagellate, *Prorocentrum hoffmannianum*”

Marine dinoflagellates produce a variety of secondary metabolites possessing unique structural features and potent biological activities. Among them, long linear carbon chain compounds having polyoxy functional groups are one of dominant classes of marine dinoflagellate products. Prorocentrol, a polyoxy linear carbon chain compound was isolated from cultured cells of the dinoflagellate *Prorocentrum hoffmannianum* which produces a polyether carboxylic acid, okadaic acid. The structure of prorocentrol was elucidated by detailed analyses of 2D NMR spectra. Prorocentrol possesses thirty hydroxy groups, one ketone, and eight double bonds on the C65-linear carbon chain. Its partial relative configuration was deduced by the proton-proton and long range carbon-proton coupling constants. Prorocentrol showed moderate cytotoxicity and anti-diatom activity.

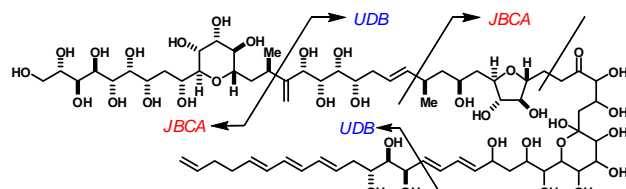


Fig. 2 Structure of prorocentrol and partial relative configurations deduced by *J*-based configurational analysis (JBCA) and Universal NMR database (UDB) methods.

1.(1)-2) *J. Org. Chem.*, **76**, 3131-3138 (2011)

(3) “Complete ^{13}C -labeling pattern of yessotoxin, a marine ladder frame polyether”

Yessotoxin (YTX, Figure 3a) is a disulfated ladder-frame polyether and was first isolated from scallops in Japan. The dinoflagellate *Protoceratium reticulatum* was confirmed as a YTX producer. Although its biosynthesis was unknown, YTX was considered a suitable candidate for biosynthetic studies of dinoflagellate ladder-frame polyethers because it has two simple six-membered ring tetrad sequences (rings A–D and H–K) and two medium size ether rings (rings E and G) in the molecule. Incorporation of [$2\text{-}^{13}\text{C}$]acetate resulted in labeling of 37 carbons. All the bridgehead carbons except for C19 were labeled with [$2\text{-}^{13}\text{C}$]acetate and C1 branching groups. Incorporation of [$1\text{-}^{13}\text{C}$]acetate resulted in labeling of 15 carbons. An isolated acetate methyl generated by a carbon deletion step adjoined to an acetate unit, resulting formation of a C3 unit (m-m-c). Simple six-membered ring tetrad sequences, A–D and H–K were constructed with repetition of C3 units (Fig. 3).

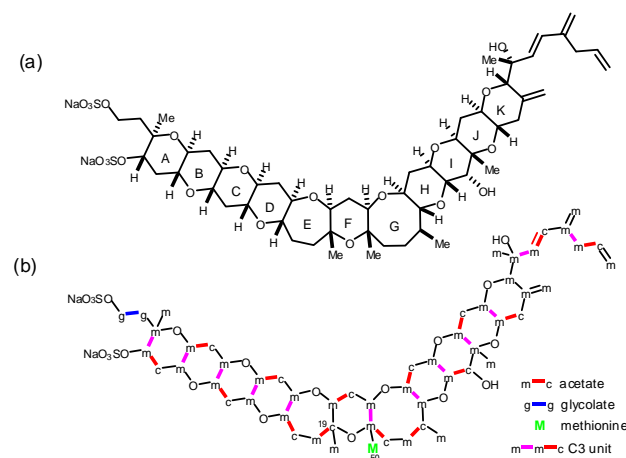


Fig. 3 Structure (a) and ^{13}C -labeled pattern (b) of yessotoxin.

1. (1)-3) *Tetrahedron*, **67**, 877-880 (2011)

研究ハイライト

(1)海産ポリ環状エーテル化合物ブレビスシンの効率的全合成

ブレビスシンは、赤潮毒ブレベトキシンを生産する渦鞭毛藻 *Karenia brevis* より単離されたポリ環状エーテル化合物である。ブレビスシンは、2つの3環性エーテルユニットがメチレンを介して連結され、ブレベナールやブレビスアミドと同じジエナール側鎖を有している。ブレベトキシンのナトリウムチャンネルへの結合を阻害する事が報告されている。鈴木一宮浦クロスカップリング反応とアルドール反応を鍵反応とした収束的合成戦略により、最長直線工程数 29 でその全合成を達成した。合成したブレビスシンの NMR スペクトルは、天然より得られたブレビスシンと一致し、提出構造の正当性を証明した。

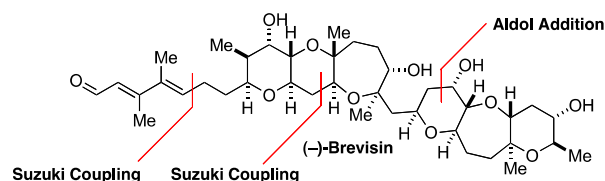


図 1 ブレビスシンの構造と収束的全合成に向けた鍵反応による結合生成位置

1.(1)-1) *Org. Lett.*, **13**, 696-699 (2011)

(2) 渦鞭毛藻 *Prorocentrum hoffmannianum* が生産するポリオキシ直鎖状化合物プロロセントロールの構造

プロロセントロールは、渦鞭毛藻 *Prorocentrum hoffmannianum* が生産するポリエーテル化合物である。プロロセントロールを、重メタノール、重 DMF 中で測定した NMR スペクトルでは、ケトン、アセタール周辺の可逆的な分子内のケトン/ヘミアセタール互変異性化により NMR シグナルの分裂が生じ、構造決定が困難であった。NMR 測定を重ピリジン-重水 (6:1) で行なったところ、シグナルの分裂を回避する事ができた。この溶媒中で測定した 2 次元 NMR の解析により、分子内に 30 個のヒドロキシ基、ケトン、8 個の二重結合を有する特異な構造の決定に成功した。プロロセントロールは、難結晶性化合物であったため、相対立体配置の決定は、JBCA 法とユニバーサルデータベース(UDB) 法を併用して行なった。プロロセントロールに含まれるエーテル環構造は、結合定数と NOE 相間をもとに帰属した。

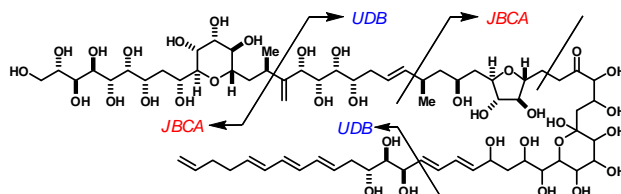


図 2 プロロセントロールの構造と JBCA ならびに UDB によって決定した相対立体配置

1.(1)-2) *J. Org. Chem.*, **76**, 3131-3138 (2011)

(3)梯子状ポリエーテル化合物イエットキシンの ¹³C 標識化合物の取込位置と生合成

渦鞭毛藻が生産する梯子状ポリエーテル化合物の生合成研究は、渦鞭毛藻の生産量の少なさ、培養の困難さ、およびゲノム情報の欠如により、構造決定や全合成研究に比べて遅れているのが現状であった。イエットキシンを生産する渦鞭毛藻 *Protoceratium reticulatum* の ¹³C 標識実験により、梯子状ポリエーテル化合物の炭素の起源と特異な炭素鎖伸長機構を明らかとした。イエットキシンの全 55 個の炭素のうち 37 個が [2-¹³C]酢酸ナトリウムで標識され、19 位を除く全てのエーテル炭素が酢酸メチル基由来であった。一方、[1-¹³C]酢酸ナトリウムでは、15 個の炭素が標識され、6 員エーテル環上のメチレンが酢酸カルボニル由来であった。脱炭酸により生じた孤立した酢酸メチル基と酢酸が結合した C3 単位が数多く存在し、特に 4 連続した 6 員環エーテルは、C3 ユニットの繰り返して形成されていた。渦鞭毛藻に特有な梯子状ポリエーテルの炭素骨格形成において、C3 ユニットが基本構成単位であることを強く示唆した。

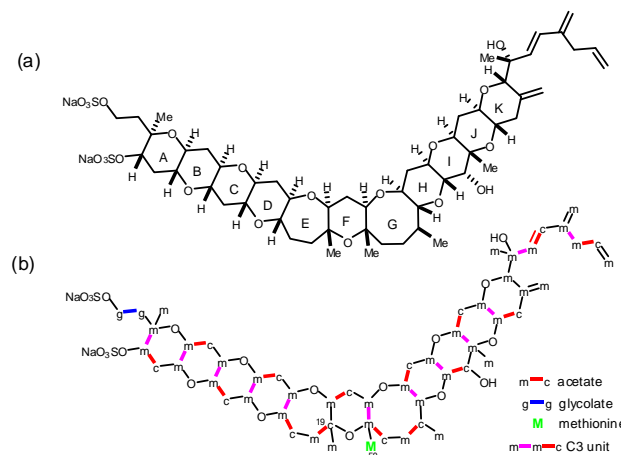


図 3 イエットキシンの構造 (a) と ¹³C ラベル化試薬の取り込み位置 (b)

1. (1)-3) *Tetrahedron*, **67**, 877-880 (2011)

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) T. Kuranaga, N. Ohtani, R. Tsutsumi, D.G. Baden, J.L.C. Wright, M. Satake and K. Tachibana, "A concise synthesis of a new marine polycyclic ether", *Org. Lett.*, **13**, 696-699 (2011).
- 2) K. Sugahara, Y. Kitamura, M. Murata, M. Satake and K. Tachibana, "Prorocentrol, a polyoxy linear carbon chain compound isolated from the toxic dinoflagellate *Prorocentrum hoffannianum*", *J. Org. Chem.*, **76**, 3131-3138 (2011).
- 3) M. Yamazaki, K. Tachibana and M. Satake, "Complete ^{13}C -labeling pattern of yessotoxin, a marine ladder-frame polyether", *Tetrahedron*, **67**, 877-800 (2011).