

NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) “Skeletal protein protection: the mode of action of an anti-osteoporotic marine alkaloid, norzoanthamine”

Bone is composed of mineralized collagen fibrils. A marine alkaloid, norzoanthamine, accelerates the formation of a collagen–hydroxyapatite composite and enhances collagen release from an immobilized matrix vesicle model. Norzoanthamine recognizes a peptide chain nonspecifically and stabilizes its secondary structure, and collagen has polyvalent binding sites for norzoanthamine. This collagen–norzoanthamine supramolecular association is considered to be one of the most significant modes of action for enhancement of bone formation. The facts that norzoanthamine is nontoxic and that it has a collagen protective activity indicate that it may provide significant therapeutic benefits. In particular, it may be a promising drug candidate for osteoporosis treatment and prevention. Interestingly, norzoanthamine suppressed the proteolysis of not only collagen but also elastin and bovine serum albumin, so it apparently has a universal protective effect of guarding extracellular matrix proteins from degradation. This result suggests that norzoanthamine protect skeletal proteins in the host animal body from external stresses and possibly enhance survival.

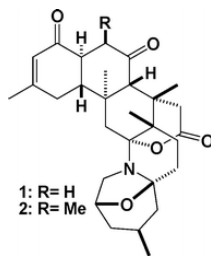


Fig. 1 Structures of norzoanthamine and zoanthamine.

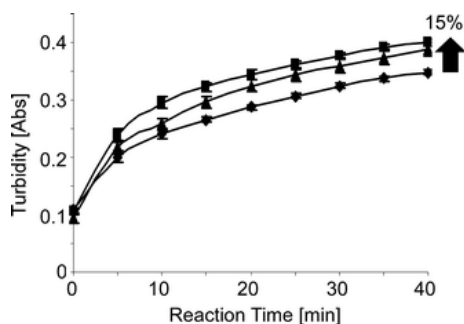


Fig. 2 Acceleration of type 1 collagen-hydroxyapatite composites formation in the presence of norzoanthamine (filled diamond, 0 μM; filled triangle, 1 μM; filled square, 10 μM).

1.(1)-1) *J. Bone Miner. Metab.* **27**, 303-314 (2009)

(2) “Total synthesis of a new marine cyclic ether alkaloid, brevisamide via Suzuki–Miyaura cross coupling”

A cyclic ether alkaloid named brevisamide (**1**) was isolated from the cultures of *Karenia brevis*. Compound **1** consists only of a single tetrahydropyran ring furnished with a methyl and a hydroxyl substituents, a 3,4-dimethylhepta-2,4-dienal side-chain, and an acetylated terminal amine. This ether amide is the first *N*-containing cyclic ether from *K. brevis* and can be regarded as a truncated analog of brevenal containing the A-ring portion and the dienal side chain. It has been suggested that **1** is assembled by a PKS/NRPS hybrid pathway in which glycine serves as a biosynthetic starter unit of **1** and hence may provide important biogenetic clues to the origin and biosynthetic assembly of polyethers in general.

The first total synthesis of **1** has been accomplished in the longest 21 linear steps starting from *cis*-but-2-ene-1,4-diol. The cyclic ether core was constructed in a stereocontrolled manner including chiral induction via organoborane, and the amino group was introduced by means of the Curtius rearrangement. Geometry-controlled synthesis of the left-hand multi-substituted dienal side chain was achieved by methylalumination-iodination of an enynol substrate. Finally, both fragments were coupled by Suzuki–Miyaura cross coupling. This result confirmed the structure of brevisamide.

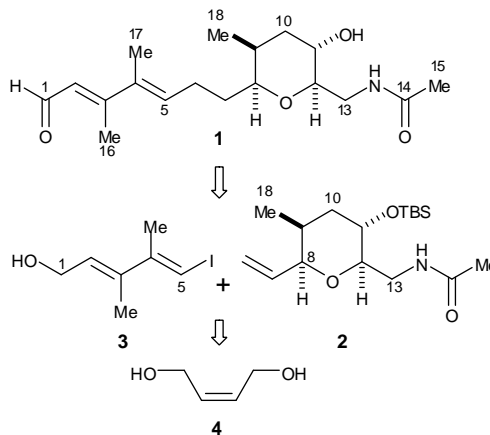


Fig. 3 Structure of brevisamide (**1**) and retrosynthetic analysis of brevisamide.

1.(1)-2) *Org. Lett.* **11**, 217-220 (2009)

天然物化学研究室

研究ハイライト

(1) 抗骨粗しょう症アルカロイドノルゾアンタミンの作用機序の解明

奄美大島沿岸に生息するスナギンチャク *Zoanthus* sp より単離されたノルゾアンタミンは、閉経後骨粗しょう症モデルである卵巣摘出マウスの骨重量、骨強度の低下を抑制する興味深い化合物である。今回、ノルゾアンタミンの細胞レベルでの作用機序の解明を行った。間葉系幹細胞の培養 2 週間後の総タンパク質重量はノルゾアンタミンの投与濃度に依存して増大したが、アルカリフォスファターゼ活性には変化が見られなかった。骨芽細胞への投与において細胞中のコラーゲン量がノルゾアンタミンの投与量依存的に増加し、ノルゾアンタミンは骨中のコラーゲンと相互作用することでプロテアーゼによるコラーゲン分解を抑制した。また、コラーゲンを核とした石灰化を促進することで骨形成促進作用に寄与することが明らかとなった。以上の結果からノルゾアンタミンは、新しいタイプの骨粗しょう症治療薬として期待できることを明らかにした。

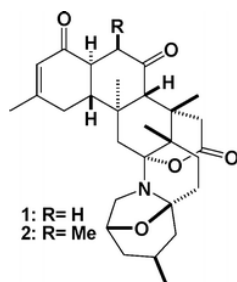


図1 ノルゾアンタミンとゾアンタミンの構造

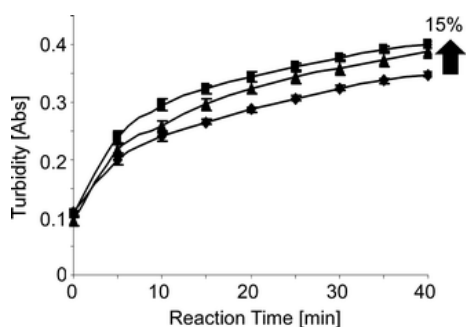


図2 ノルゾアンタミン存在下でのタイプ-1 コラーゲン-ヒドロキシアパタイト形成の促進 (黒ダイヤ 0 μM; 黒三角 1 μM; 黒四角 10 μM)

1.(1)-1) *J. Bone Miner. Metab.* **27**, 303-314 (2009)

(2) 鈴木-宮浦クロスカップリング反応を用いた渦鞭毛藻由来単環性エーテルアミドブレビスアミドの全合成

赤潮渦鞭毛藻 *Karenia brevis* は、ブレベトキシンと呼ばれる赤潮毒を生産し、魚類の大量斃死を引き起こし問題となっている。ブレベトキシンは、エーテル環が梯子状に連結したポリ環状エーテル構造を有している。ポリ環状エーテル構造は、渦鞭毛藻の二次代謝物特有の化合物で、地上生物には見られない。ブレベトキシンの成分検索の過程で、同じ渦鞭毛藻から単環性エーテルアミド化合物ブレビスアミドが単離された。ブレビスアミドは、メチル基とヒドロキシ基が置換した 6 員エーテル環とジエナール側鎖とアセチル化されたアミノ基からなる化合物で、*Karenia brevis* より単離された初めてのアミノ化環状エーテル化合物であり、海産ポリ環状エーテル化合物の生合成機構解明に重要な化合物である。

市販の出発物質 *cis-but-2-ene-1,4-diol* から合成したエーテル環フラグメント(2)とジエナールフラグメント(3)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選択的に酸化し、初のブレビスアミド全合成を直線工程数 21 で達成した。

合成品の NMR スペクトルは、天然物の NMR スペクトルと一致し、ブレビスアミドの提出構造を確認することが出来た。また、旋光度の比較からブレビスアミドの絶対立体配置の決定に成功した。

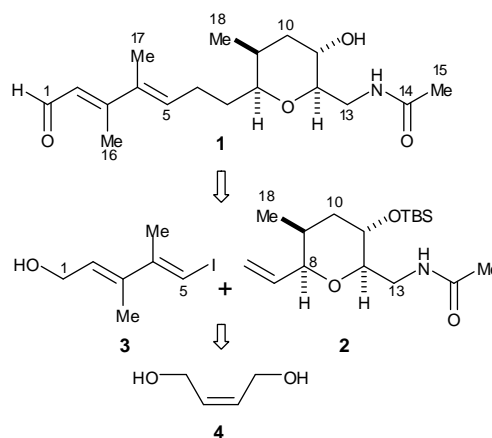


図3 ブレビスアミド(1)の構造と逆合成解析

1.(1)-2) *Org. Lett.* **11**, 217-220 (2009)

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) M. Kinugawa, S. Fukuzawa, K. Tachibana, "Skeletal protein protection: the mode of action of an anti-osteoporotic marine alkaloid, norzoanthamine" *J. Bone Miner. Metab.* **27**, 303-314 (2009)
- 2) T. Kuranaga, T. Shirai, D.G. Baden, J.L.C. Wright, M. Satake, K. Tachibana, "Total synthesis and structural confirmation of brevisamide, a new marine cyclic ether alkaloid from the dinoflagellate *Karenia brevis*" *Org. Lett.* **11**, 217-220 (2009)
- 3) K. Konoki, M. Hashimoto, K. Honda, K. Tachibana, F. Hasegawa, R. Tamate, M. Oishi, T., Murata, "Maitotoxin-photoactive probe binds to membrane proteins in blood cells " *Heterocycles* **79**, 1007-1017 (2009)
- 4) H. Suzuki, A. Kameyama, K. Tachibana, H. Nariitsu, K. Fukui, "Computationally and experientally derived general rules for fragmentation of various glycosyl bonds in sodium adduct oligosaccharides" *Anal. Chem.* **81**, 1108-1120 (2009)