

NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) “New aplysiatoxin derivatives from the Okinawan cyanobacterium *Moorea producens*”

Aplysiatoxin and debromoaplysiatoxin were first isolated from the sea hare. Later it was elucidated that a cyanobacterium produced aplysiatoxin and its derivatives. The cyanobacterium is a preferential food source of the sea hare. Therefore, the aplysiatoxin and its derivatives in the sea are supposed to be accumulated through the diet. Aplysiatoxins and lyngbyatoxin A produced by cyanobacteria cause the contact dermatitis in Hawaii. These toxic features of aplysiatoxins were explained by their potent activation activity of protein kinase C (PKC). One of the most important activity of aplysiatoxin is that aplysiatoxins act as potent tumor promoters. Some simplified analogs of aplysiatoxin are considered as potential lead compounds for cancer therapy. A bloom of a cyanobacterium was observed in Okinawa prefecture. New aplysiatoxin related compounds were isolated from the cyanobacterium collected in Okinawa. The structures of aplysiatoxin derivatives were determined using spectroscopic methods (Figure 1). Oscillatoxin G had a 2-oxabicyclo[4.4.0] decane ring, a γ -lactone, and a phenol side-chain in the molecule. Oscillatoxin I had a cyclohexenone, a γ -lactone, and a phenol side-chain in the molecule. Those compounds are supposed to be biosynthesized from a common biosynthetic intermediate (Fig. 2).

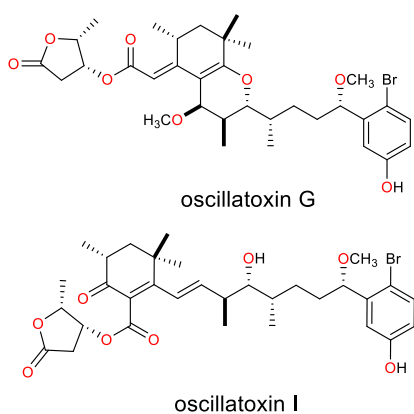


Fig. 1 Structures of aplysiatoxin derivatives

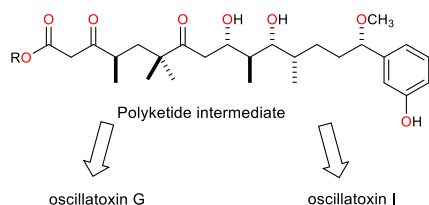


Fig. 2 Probable biosynthetic precursor of aplysiatoxins

1.(1)-1) *Tetrahedron*, **75**, 2486-2494 (2019).

(2) “Alexandrolide, a diatom growth inhibitor isolated from the dinoflagellate *Alexandrium catenella*”

A marine allelopathic compound, alexandrolide, was isolated from the cell free culture media of the dinoflagellate *Alexandrium catenella*. The structure of alexandrolide was elucidated by detailed analyses of NMR and MS spectra. The structural features of alexandrolide are a 19-membered ring structure. Alexandrolide consists of a dehydroalanine and a docosanoic acid derivative having four hydroxy groups, an ester, and a ketone (Fig. 3). Partial configuration of alexandrolide was elucidated by the introduction of acetonides on 1,3-diols at C-7,C-9 and C-9,C-11, respectively and a modified Mosher method (Figure 4). Acetonide derivatives were prepared by reaction of alexandrolide with (\pm)-10-camphorsulfonic acid in acetone and were confirmed by HR MS and the ROESY experiments. The ^{13}C chemical shifts of the acetonide methyls in derivatives determined by HSQC experiments indicated that the configuration at C-7 and C-9 was *anti*. Analogously, the ^{13}C chemical shifts suggested that the configuration at C-9 and C-11 was *anti*. The $\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$) values led to elucidate the configuration of hydroxy groups in alexandrolide as shown Fig. 4. Alexandrolide showed growth inhibition activity against diatoms, but did not show growth inhibition against dinoflagellates. Secretion of alexandrolide from cells and its selective activity against diatoms with no influence against dinoflagellates strongly suggest that alexandrolide plays an allelopathic role in the aquatic ecosystems.

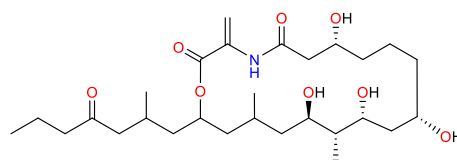


Fig. 3 Structure of a diatom inhibitor, alexandrolide

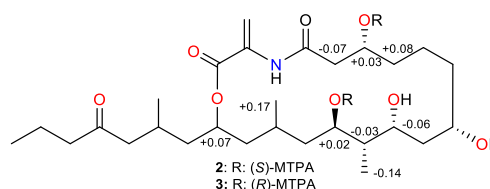


Fig. 4 Distribution of $\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$) values of protons around C3 and C11.

2.(1)-2) *Tetrahedron Lett.*, **60**, 1341-1344 (2019).

研究ハイライト

(1) 沖縄産ラン藻より単離したアプリシアトキシン類の構造決定

アプリシアトキシンは、初めハワイ産のアメフラシから有毒物質として単離・構造決定された。その後、ラン藻が、アプリシアトキシンの真の生産者であることが明らかとされた。アプリシアトキシンとその類縁体は、ハワイ近海でヒトの皮膚に炎症を引き起こすことが知られている。アプリシアトキシンは、プロテインキナーゼCを活性化し、タンパク質のリン酸化に関与し、強力な発ガンプロモータとして作用することが報告されている。そのため、アプリシアトキシンをリード化合物とした抗ガン物質の開発を目指した研究も活発に行われている。沖縄のラン藻からアプリシアトキシン類縁体を単離構造決定した。アプリシアトキシン類縁体の構造は、質量分析と2次元NMRスペクトルの詳細な解析により決定した。オシラトキシンGは、分子内に2環性部分構造とγラクトン、フェノール側鎖を有していた。オシラトキシンIは、シクロヘキセノン、γラクトン、フェノール側鎖を有していた(図1)。これらの化合物は、共通生合成中間体より、環化機構の違いにより生合成されると推定された(図2)。オシラトキシンIの Maus 白血病細胞に対する細胞毒性は、これまでに単離されているアプリシアトキシン類の中で最も活性が強かった。

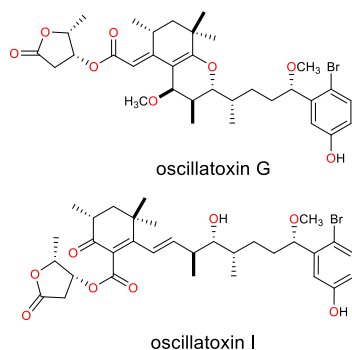


図1 アプリシアトキシン類の構造

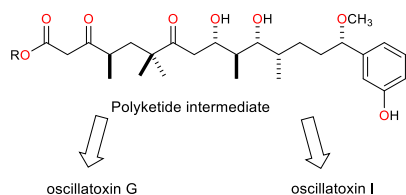


図2 アプリシアトキシンの推定生合成中間体

1.(1)-1) *Tetrahedron*, **75**, 2486-2494 (2019).

(2) ケイ藻増殖阻害活性を示す他感作用物質アレキサンドロライドの構造

生物が生産する他種生物の増殖に影響を与える化合物を他感作用物質とよぶ。藻類においても、優占種の増殖や季節遷移が観察されている。研究室においても、培養プランクトンの相互作用が報告されている。海洋微細藻類の1種である渦鞭毛藻 *Alexandrium catenella* の培養液中にケイ藻の増殖抑制物質を見出した。渦鞭毛藻培養液から、ろ過により藻体を取り除いた培養ろ液からアレキサンドロライドと命名したケイ藻増殖阻害物質を単離した。NMRスペクトル解析から、アレキサンドロライドは、3個のメチル基、4個のヒドロキシ、ケトンを含むC22脂肪酸が、デヒドロアラニンとアミド、エステル結合を形成して環化した、19員環マクロライド化合物であることを明らかとした(図3)。部分立体配置は、アセトナイド体への誘導と新Mosher法により決定した(図4)。ヒドロキシ基の相対立体配置は、アセトナイド体のメチル基の¹³Cケミカルシフトにより決定した。アレキサンドロライドとカンファースルホン酸を無水アセトン中で反応し、アセトナイド体を得た。アセトナイドのメチル基の¹³Cケミカルシフトから、7,9一位の関係をアンチと推定した。同様に、9,11位の関係もアンチと推定した。ヒドロキシ基の絶対立体配置を決定するためにMTPAエステルを調製した。MTPAエステルのNMRスペクトルの解析により得られたΔδ値よりアレキサンドロライドの部分絶対立体配置を図に示す通り決定した。

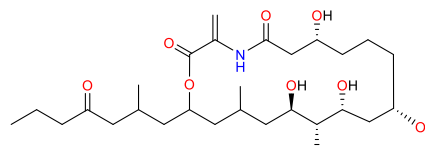


図3 増殖阻害活性物質アレキサンドロライド

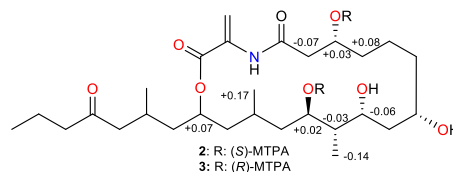


図4 MTPA エステルのΔδ(δ_S-δ_R)の分布

2.(1)-2) *Tetrahedron Lett.*, **60**, 1341-1344 (2019).

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) H. Nagai, M. Watanabe, S. Sato, M. Kawaguchi, Y. Y. Xiao, K. Hayashi, R. Watanabe, H. Uchida, M. Satake, “New aplysiatoxin derivatives from the Okinawan cyanobacterium *Moorea producens*” *Tetrahedron*, **75**, 2486-2494 (2019).
- 2) M. Satake, D. Honma, R. Watanabe, Y. Oshima, “Alexandrolide, a diatom growth inhibitor isolated from the dinoflagellate *Alexandrium catenella*” *Tetrahedron Lett.*, **60**, 1341-1344 (2019).
- 3) H. Nagai, S. Sato, K. Iida, K. Hayashi, M. Kawaguchi, H. Uchida, M. Satake, “Oscillatoxin I, a new aplysiatoxin derivative, from a marine cyanobacterium “ *Toxins*, **11**, 366 (2019).