

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		化学合成を基盤とするイオンチャンネル制御分子の創製			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of Molecule Regulators for the Ion Channels based on Chemical Synthesis			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) カドタ	名) イサオ	研究期間 B	2008～ 2009年
	漢字 CB	門田	功	報告年度 YR	2010年
	ローマ字 CZ	KADOTA	ISA0	研究機関名	岡山大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		岡山大学大学院自然科学研究科・教授			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>海洋産の渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテル類は、その巨大な分子構造と強力な生理活性は多くの注目を集めている。これらの化合物は、神経細胞のイオンチャンネルに作用して神経毒性を発現していると考えられており、その活性発現機構について興味を持たれているとともに、チャンネル研究のための分子プローブとしても注目されている。しかし、現在のところ天然からの入手が極めて困難であるため、生物学的研究が遅れている。本研究では、分子内アリル化反応と閉環メタセシス反応を基盤とする収束的な分子構築法を活用し、赤潮原因渦鞭毛藻から単離された天然物、ブレベナールの全合成研究を行った。この化合物は、赤潮原因毒であるブレベトキシンBの、電位依存性ナトリウムチャンネルへの結合を競争的に阻害することが知られているが、毒性を示さないため、イオンチャンネル研究のための無毒な分子プローブとして注目されている。本研究では、まず、分子右側のABC環部カルボン酸と、左部分に相当するE環前駆体の大量合成を行い、全合成に必要な量を確保した。次にこれらのセグメントを、分子内アリル化反応と閉環メタセシス反応を用いることで連結し、ブレベナールの基本骨格である5環性化合物の合成に成功した。また、得られた化合物に対し、Wittig反応とHorner-Wadsworth-Emmons反応を行うことにより、2つのジエン側鎖部分の合成を行った。これらの反応については、種々モデル実験を行うことにより、高い立体選択性で目的物を得ることに成功した。最後に、脱保護と官能基変換を行い、ブレベナールの全合成を達成した。本研究により、ポリ環状エーテル類のイオンチャンネルに対する活性発現機構解明への道が開けたといえる。</p>					
キーワード FA	海洋産天然物	ポリ環状エーテル	ブレベナール	全合成	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Total Synthesis of Brevenal							
	著者名 ^{GA}	Isao Kadota	雑誌名 ^{GC}	Organic Letters					
	ページ ^{GF}	2531~2534	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	11
雑誌	論文標題 ^{GB}	Total Synthesis of Brevenal							
	著者名 ^{GA}	Isao Kadota	雑誌名 ^{GC}	Tetrahedron					
	ページ ^{GF}	5329~5344	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	66
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

In recent years there has been an explosion of interest in biologically active natural products of marine origin. Due to their structural novelty and toxicity, polycyclic ethers are particularly attractive targets for synthetic chemists. Brevenal was isolated from *Karenia brevis* in 2004, as a new family of marine polycyclic ether. This compound inhibits the binding of tritiated dihydrobrevetoxin B to voltage-sensitive sodium channels in a concentration dependent manner without showing toxicity. The novel biological activities and the unique structural features have attracted attention of synthetic chemists. In this study, the convergent total synthesis of brevenal was investigated. The pentacyclic ether core was constructed by the intramolecular allylation of α -acetoxy ether and subsequent ring-closing metathesis. Both of the diene side chains were introduced by Wittig olefination and Horner-Wadsworth-Emmons reaction, respectively, in highly stereoselective manner.