

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21510221

研究課題名（和文） ハテルマライド類をシーズとしたメドケム指向型構造活性相関による機能性分子の創製

研究課題名（英文） Structure-activity relationship study of haterumalides by using medicinal chemistry

研究代表者

早川 一郎 (HAYAKAWA ICHIRO)

筑波大学・数理物質系・助教

研究者番号：20375413

研究成果の概要（和文）：

ハテルマライド類およびビセライド類は沖縄産の海洋生物から単離された腫瘍細胞増殖阻害活性を示すマクロライド群である。いくつかの化合物は生物に対して毒性は示さず、腫瘍細胞にのみ選択的に作用することが報告されている。そこで、申請者はハテルマライド類をリード化合物とした構造活性相関研究を実施した。その結果、これらの化合物に共通するクロロオレフィン部分は化合物の安定性に重要な役割をしていることを見出した。また、構造活性相関研究の一環として、ハテルマライド類のラクトンが巻き直した構造を有するビセライド E の合成研究を行い、全炭素骨格を構築した。

研究成果の概要（英文）：

Haterumalides and biselides are cytotoxic macrolide isolated from the Okinawan marine animals. Interestingly, haterumalide NA showed strong toxicity against brine shrimp, while haterumalide NA methyl ester and biselide A are less toxic. I planned to synthesize haterumalide derivatives and to evaluate its biological activity. As a result, I elucidated that chloroolefin part of haterumalides is essential for the strong cytotoxicity of haterumalides. Also, I have achieved the synthesis of core carbon framework of biselide E.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：天然物有機化学・有機合成化学・腫瘍細胞増殖阻害・構造活性相関

## 1. 研究開始当初の背景

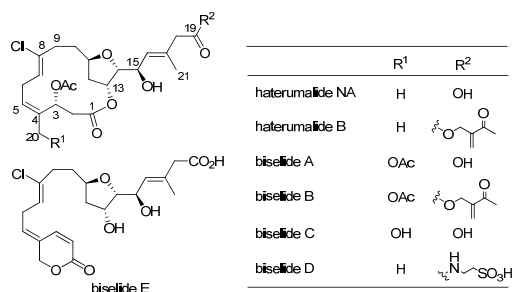
ハテルマライド NA は名古屋大学の上村らが沖縄産海綿より細胞毒性物質として単離したマクロライドである。一方、申請者が所属する研究室において、沖縄産ホヤよりブラ

インシュリンプを用いた生物活性試験を指標として、ハテルマライド類と同じ骨格を有するビセライド類を単離した。これらの化合物の細胞毒性パネル試験を検討した結果、ハテルマライド NA、およびビセライド A, B は

腫瘍細胞の増殖を市販の抗癌剤であるシスプラチンよりも強力に阻害することを見出した。

一番強力な腫瘍細胞増殖阻害を示したハテルマライド NA はブラインシュリンブに対する毒性も非常に強いものであったが、メチルエステルに誘導すると腫瘍細胞増殖阻害活性は保持したまま、ブラインシュリンブに対する毒性は低下することを見出した。またビセライド A も強力な腫瘍細胞増殖阻害を示すにもかかわらず、ブラインシュリンブに対する毒性はほとんど示さないことがわかった。

このようにハテルマライド類、ビセライド類は生物に対する毒性は示さず、腫瘍細胞にのみ選択的に作用することから、副作用の少ない、新しいタイプの抗癌剤のリード化合物になる可能性がある。



## 2. 研究の目的

上記のように、ハテルマライド類はユニークかつ強力な生物活性を示すことから、この化合物をシーズとして、新しいタイプの抗癌剤のリード化合物の創製を行うことにした。申請者は、(1) ハテルマライド NA をモチーフとした構造簡略化化合物を合成し、新規抗癌剤のリード化合物の開発を検討することにした。設計した化合物の活性が良好な場合には、これまで合成小分子化合物に適用されてきたメディシナルケミストリー概念を導入し、「より薬らしい」構造の誘導体を設計することにした。また、(2) 天然から極微量しか得られなかったため、詳細な生物活性試験が行われてこなかった、類縁体であるビセライド類の合成を行い、構造活性相関について考察することにした。

## 3. 研究の方法

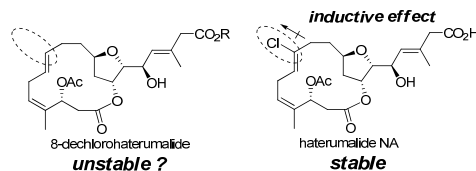
申請者が所属する研究室では、2003年に世界に先駆けてハテルマライド NA メチルエステルの全合成を報告した。しかしながら、収率の悪い段階をいくつか含んでおり、実用的

な合成経路ではなかった。そこで B-アルキル鈴木-宮浦カップリングを鍵反応としたハテルマライド類、ビセライド類および誘導体合成にも柔軟に対応できる第二世代合成を検討し、最近ハテルマライド NA と B の全合成をそれぞれ達成した。重要合成中間体までの全収率は 3.7% であり、以前の経路の収率 (0.21%) より 18 倍の収率の向上に成功した。この経路は柔軟性に富み、かつコンバージョンな経路であるため、様々な人工類縁体の合成が可能になった。そこで本合成経路を基盤として、より単純な構造かつ天然物を凌駕する高い活性を持つ人工類縁体の開発を目指した構造活性相関研究を行うことにした。さらに、構造活性相関研究の一環として、強力な腫瘍細胞増殖阻害活性を示したビセライド A、B と極微量しか単離されなかったため、生物活性試験が全く行われてこなかったビセライド E を合成することにした。特にビセライド E は他のハテルマライド類・ビセライド類と異なる骨格を有していることから、その生物活性に興味を持たれる。

## 4. 研究成果

### ハテルマライド類人工類縁体の合成

構造をより単純化したハテルマライド類の人工類縁体の開発を目指し、ハテルマライド類に特徴的なクロロオレフィン除去した脱クロロ体の合成を行った。その結果、クロロ基を除去すると、天然物合成時には問題にはならなかった工程において、基質の分解やオレフィン部分の異性化など、マクロラクトン部分が不安定になることが明らかになった。これは、ハテルマライド類はクロロ基の I 効果によって安定化されていると考えられる。これらの結果から、分子設計においてクロロオレフィンの存在が必須であることを明らかにした。



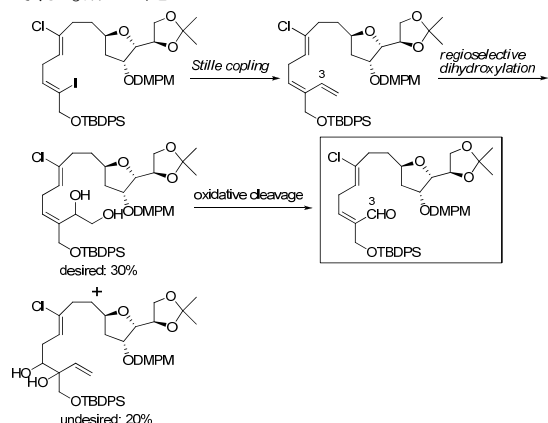
### ビセライド A, B, E の合成研究

ビセライド類はハテルマライド類とは異なり、C20 位に酸素官能基を有する。そこで、ハテルマライド中間体を用いて、C20 位酸素官能基の導入を検討した。

#### (1) 位置選択的ジヒドロキシ化

申請者らは、下記のようにジエンの位置選択的ジヒドロキシ化-酸化開裂により、C20

位に酸素官能基を導入することができたが、収率および位置選択性に問題があり、実用的ではなかった。

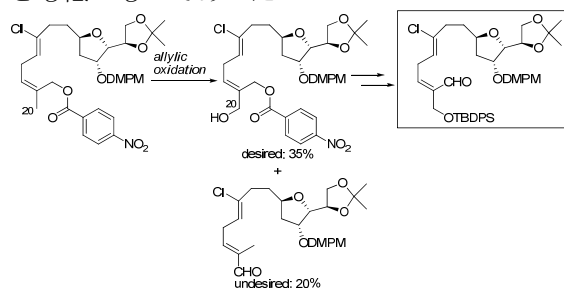


## (2) アリル酸化

下記に示した合成経路のように、位置選択的なアリル酸化によるC20位酸素官能基の導入を検討した。検討の結果、アリルアルコールを

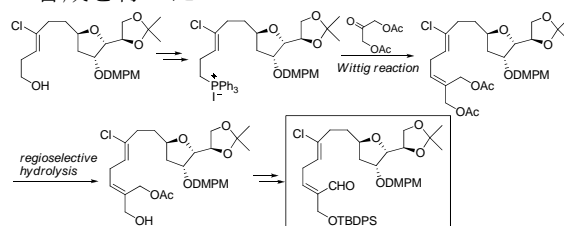
-

ニトロベンズイル基で保護した基質に対して二酸化セレンを反応させると望みの化合物が得られたが、この場合も収率・選択性とも低いものであった。

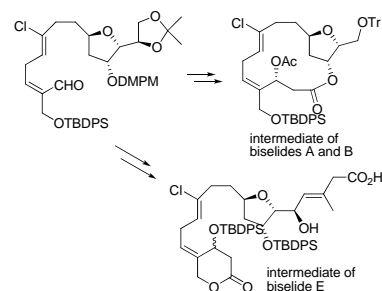


## (3) 酵素による位置選択的加水分解

次に、酵素を用いてジアセタートの位置選択的加水分解によるC20位に酸素官能基の導入を検討した。その結果、アセトン-リン酸バッファー (pH 7.0) = 1 : 2の混合溶媒中、27 °CでPPL Type IIを作用させると、最も収率及び選択性良く、目的のZ-アリルアルコールが得られることを見出した。この手法は大量合成にも適用可能であり、また原料も回収可能である。よってこの方法を用いてビセライド類の合成を行った。



ビセライド A, B については、C20 位に酸素官能基を有したハテルマライド全合成中間体の等価体までの合成法を確立した。一方、ビセライド E に関しては、全炭素鎖を構築することができた。現在最終工程である TBDPS オキシ基の脱離反応によるビセライド E 特有の 6 員環共役ラクトン部分の構築を検討している。全合成達成後、細胞毒性を評価し、ハテルマライド類の活性と詳細に比較し、より活性が強く、かつ、構造が単純な人工類縁体の合成を行う予定である。



## 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 14 件)

### 1. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Aplyronine A–Mycalolide B Hybrid Compound

Kobayashi, K.; Fujii, Y.; Hirayama, Y.; Kobayashi, S.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H.

*Org. Lett.* **2012**, *14*, 1290–1293.

DOI: 10.1021/ol300182r.

査読有り

### 2. Synthetic studies toward biselides. Part 2:

Synthesis of the macrolactone part of biselides A and B using allylic oxidation

Satoh, Y.; Yamada, T.; Onozaki, Y.; Kawamura, D.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H.

*Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1393–1396.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.01.021.

査読有り

3. Synthetic studies toward biselides. Part 1: Synthesis of the core carbon framework of biselides A, B, and E using Stille coupling  
Sato, Y.; Kawamura, D.; Yamaura, M.; Ikeda, Y.; Ochiai, Y.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H.  
*Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1390–1392.  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.01.020.  
査読有り
4. Synthetic Studies toward 13-Oxyingenol: Construction of the Fully Substituted Tetracyclic Compound  
Ohyoshi, T.; Miyazawa, Y.; Aoki, K.; Ohmura, S.; Asuma, Y.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H.  
*Org. Lett.* **2011**, *13*, 2160–2163.  
DOI: 10.1021/ol103151k.  
査読有り
5. Toward the Second Generation Synthesis of Aplyronine A: Stereocontrolled Assembly of the C1–C19 Segment by Using an Asymmetric Nozaki-Hiyama-Kishi Coupling  
Kobayashi, K.; Fujii, Y.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H.  
*Org. Lett.* **2011**, *13*, 900–903.  
DOI: 10.1021/ol1029657.  
査読有り
6. Synthetic Studies toward Optically Active 13-Oxyingenol via Asymmetric Cyclopropanation  
Hayakawa, I.; Miyazawa, Y.; Ohyoshi, T.; Asuma, Y.; Aoki, K.; Kigoshi, H.  
*Synthesis* **2011**, 769–777.  
DOI: 10.1055/s-0030-1259430.  
査読有り
7. Structure–activity relationship study of glaziovianin A against cell cycle progression and spindle formation of HeLa S<sub>3</sub> cells  
Ikeda, A.; Hayakawa, I.; Usui, T.; Kazami, S.; Osada, H.; Kigoshi, H.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5402–5404.  
DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.07.111.  
査読有り
8. Total Synthesis of Auripyrones A and B and Determination of the Absolute Configuration of Auripyronone B  
Hayakawa, I.; Takemura, T.; Fukasawa, E.; Ebihara, Y.; Sato, N.; Nakamura, T.; Suenaga, S.; Kigoshi, H.  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2401–2405.  
DOI: 10.1002/anie.200906662.  
査読有り
9. Total Synthesis and Cytotoxicity of Haterumalides NA and B and their Artificial Analogues  
Ueda, M.; Yamaura, M.; Ikeda, Y.; Suzuki, Y.; Yoshizato, K.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H.  
*J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3370–3377.  
DOI: 10.1021/jo802806z.  
査読有り
10. Practical Syntheses of Optically Pure Key Intermediates of Opioid Receptor-like 1 (ORL1) Antagonists  
Yoshizumi, T.; Ohno, A.; Tsujita, T.; Takahashi, H.; Okamoto, O.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H.  
*Synthesis* **2009**, 1153–1162.  
DOI: 10.1055/s-0028-1087989.  
査読有り

11. Aldol-type reaction of a 4-pyrone: a straightforward approach to 4-pyrone-containing natural products  
Sengoku, T.; Takemura, T.; Fukasawa, E.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H.  
*Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 325–328.  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.11.017.  
査読有り
12. トリトン B<sup>®</sup>  
早川一郎・木越英夫  
*有機合成化学協会誌* **2010**, *68* (8), 870.  
査読有り
13. 腫瘍細胞増殖阻害マクロライド ハテルマライド NA, B の全合成と構造活性相関  
早川一郎・木越英夫  
*有機合成化学協会誌* **2010**, *68* (8), 814–823.  
査読有り
14. 有用な生物活性を示す海洋天然物の全合成と構造活性相関  
早川一郎  
*化学と工業* **2010**, *63* (8), 654.  
査読有り

[学会発表] (計 73 件)

1. 早川一郎  
抗HIV活性物質13-オキシインゲノール類の合成研究  
有機合成化学協会東海支部 有機合成総合講演会 (招待講演)  
2011年12月17日, 静岡県立大学薬学部
2. 早川一郎  
腫瘍細胞増殖阻害マクロライド ハテルマライド NA, B の全合成と構造活性相関  
日本化学会第90春季年会 第24回若い世代の特別講演会 (招待講演)

2010年3月28日, 近畿大学本部キャンパス

3. 早川一郎  
–全合成への挑戦– 天然物の全合成 私心がけていること  
徳島大学大学院薬学研究科有機合成薬学分野招待講演会 (招待講演)  
2010年1月23日, 徳島大学薬学部
4. 早川一郎  
腫瘍細胞増殖阻害マクロライド ハテルマライド類の全合成と構造活性相関  
徳島大学医薬創製教育研究センター講演会 –Seminar for Japanese Young Chemists– (招待講演)  
2010年1月22日, 徳島大学薬学部
5. 早川一郎  
腫瘍細胞増殖阻害マクロライド ハテルマライド類の全合成と構造活性相関  
日本薬学会東海支部講演会 若手研究者のための有機化学静岡セミナー (招待講演)  
2010年1月29日, 静岡県立大学薬学部

[図書] (計 3 件)

1. 天然物合成で活躍した反応 実験のコツとポイント 有機合成化学協会編, 化学同人, pp. 2–3, pp. 24–25, pp. 92–93, 早川一郎, 他 (2011).
2. ソレル有機化学 (Thomas N. Sorrell 著 *Organic Chemistry*, 石橋正己, 木越英夫, 佐々木誠, 村田道雄 監訳), 東京化学同人 (2009), 早川一郎, 第15, 16章翻訳 (pp. 403–432, 433–462).
3. 天然物の全合成 2000–2008 (日本) (–)–Haterumalide NA, Kigoshi, H.; Hayakawa, I.  
有機合成化学協会編, 化学同人, pp. 89–90 (2009).

[その他]

ホームページ等

[http://nao.chem.tsukuba.ac.jp/kigoshi/j/frame\\_j.html](http://nao.chem.tsukuba.ac.jp/kigoshi/j/frame_j.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

早川 一郎 (HAYAKAWA ICHIRO)

筑波大学・数理物質系・助教

研究者番号：20375413