

## 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 3月31日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22710223

研究課題名（和文） 天然有機化合物を基盤とした新規低酸素誘導因子阻害剤の創製

研究課題名（英文） Synthesis of novel inhibitors of hypoxia-inducible factor-1 transcriptional pathway based on natural products

研究代表者

石川 裕一（ISHIKAWA YUICHI）

横浜市立大学・国際総合科学部・助教

研究者番号：40348826

研究成果の概要（和文）：低酸素誘導因子（HIF-1）活性化経路阻害剤ストロンギロフォリン類アナログの合成を行った。ストロンギロフォリン類の構造的特徴に着目し、容易に入手可能なステロイド化合物であるコレステロールを原料として用いて、ストロンギロフォリン類に特徴的なラクトン構造を有するアナログの合成を行うことを試みた。コレステロール誘導体に対し種々官能基化の検討を行ったところ、目的とするラクトン構造を有するアナログの合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：Synthesis of stronglylophorine analogues, inhibitors of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) transcriptional pathway, was attempted. Considering the structure of stronglylophorines, synthesis of analogue possessing a distinctive lactone structure commenced with cholesterol, easily available steroid compound. The efforts of functionalization against cholesterol derivatives provided the desired analogue.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

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：構造活性相関

## 1. 研究開始当初の背景

低酸素誘導因子(HIF-1)は、低酸素応答を制御する転写因子である。多くのがん細胞は、その増殖が急激であることから血管新生が追いつかず低酸素環境にある。そのようながん細胞ではHIF-1が活性化されており、血管新生や抗アポトーシスタンパクが誘導されることで低酸素環境へ適応している。従って、HIF-1の阻害剤は新たなメカニズムによる新規抗がん剤として期待されているものの、現

在までに、HIF-1を直接の標的とした薬剤は実用化されていないことから、新規HIF-1阻害剤の開発が強く望まれていた。

このような中、天然有機化合物ストロンギロフォリン類がHIF-1活性化経路阻害物質として単離された。ストロンギロフォリン2は、ヒトがん細胞由来細胞株に対し8 μMでHIF-1の転写活性を阻害し、かつ100 μMの濃度で細胞毒性を示さなかったことから、HIF-1を標的とした新規抗がん剤のリード化合物

として有望であると考えられている。しかしながら現在まで、ストロングロフォリン類の合成は報告されておらず、詳細な活性発現機構についても不明であった。

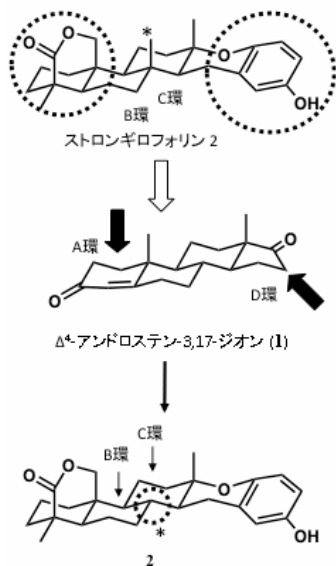
## 2. 研究の目的

本研究では、新規抗がん剤のリード化合物として有望である天然有機化合物ストロングロフォリン類アナログの合成を行い、構造活性相関や未解明な活性発現機構の情報を得ることにより、HIF-1 を標的とした新規抗がん剤創製の研究基盤を確立することを試みることにした。その一例として、天然有機化合物ストロングロフォリン類の構造に着目し、容易に入手可能なステロイド化合物をテンプレートに用いることで、そのアナログ合成が効率的に行えるものと考えた。

## 3. 研究の方法

低酸素誘導因子 (HIF-1) 阻害物質ストロングロフォリンアナログの合成を行い、構造活性相関や活性発現機構の情報より、HIF-1 を標的とした新規抗がん剤創製の研究基盤を確立することを目指した。

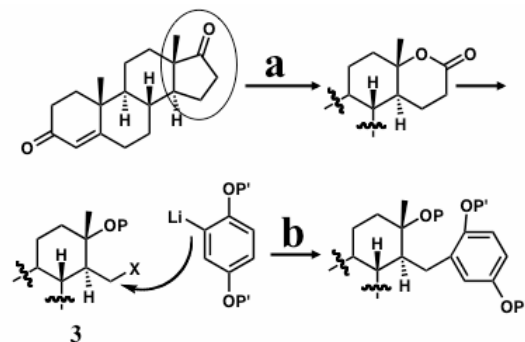
ストロングロフォリン類は、**図 1** に示すように分子全体として平面的な構造を有している。そこで、同様に平面的な構造を有するステロイド化合物をテンプレートとして用いれば、容易にストロングロフォリン類のアナログ合成が可能となると考えた。ここでは例として、ストロングロフォリン 2 と  $\Delta^4$ -アンドロステン-3,17-ジオン (**1**) を比較する。



**図 1**

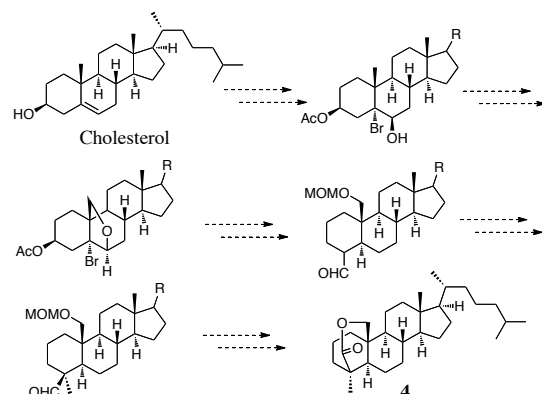
構造の類似性から、ステロイド **1** の A 環部分にラクトン環、D 環部分に芳香環を導入することにより、ストロングロフォリンアナ

ログが合成できる。このようにして得られるアナログ **2** は、ストロングロフォリン 2 の BC 環部分のメチル基 (\*) を除けば、同一の構造である。芳香環部分の導入については、ステロイド D 環部分をラクトンへと変換した後 (**Scheme 1-a**)、数工程で得られる化合物 **3** に対して、対応する芳香環を反応させることで実現可能であると考えた (**Scheme 1-b**)。



**Scheme 1**

まず、初めに、容易に入手可能なステロイド化合物であるコレステロールを用いて、ストロングロフォリン類の A 環部分に存在する、特徴的なラクトン環構造の構築について検討を行うこととした (**Scheme 2**)。



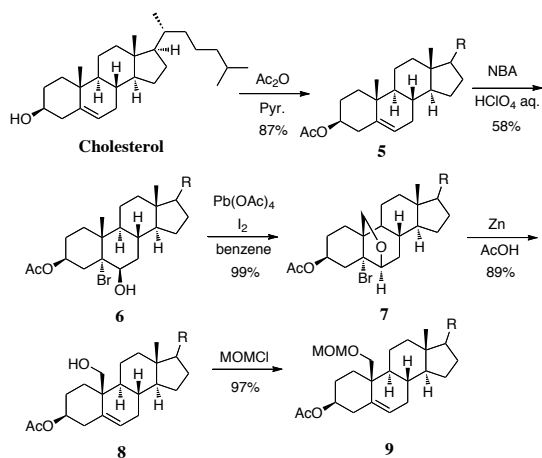
**Scheme 2**

コレステロールに対し、その A 環部分へ順次、官能基を導入することによってラクトン構造を持つアナログ **4** へと誘導するものである。

## 4. 研究成果

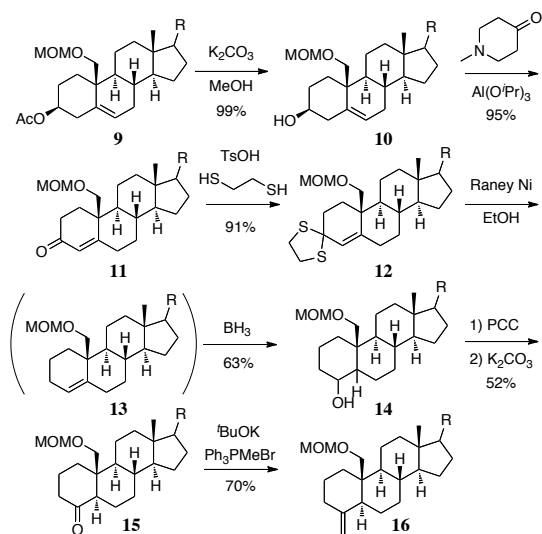
安価で容易に入手可能なコレステロールを原料として用いた (**Scheme 3**)。まず、水酸基をアセチル化し、つづいて、酸性条件下、*N*-ブromoアセトアミドを用いてブromoヒドリン **6** を中程度の収率にて得た。得られた **6** に対し、目的とするラクトン構造に必要な、メチル基の酸素官能基化について検討を行った。種々、条件を検討した結果、ヨウ素存

在下、四酢酸鉛を作用させることで、望むブromoエーテル体 **7** をほぼ定量的に得ることに成功した。亜鉛処理によって化合物 **7** のエーテル環を開環させ、アルコール **8** とし、水酸基を MOM 基で保護することによって化合物 **9** を得た。



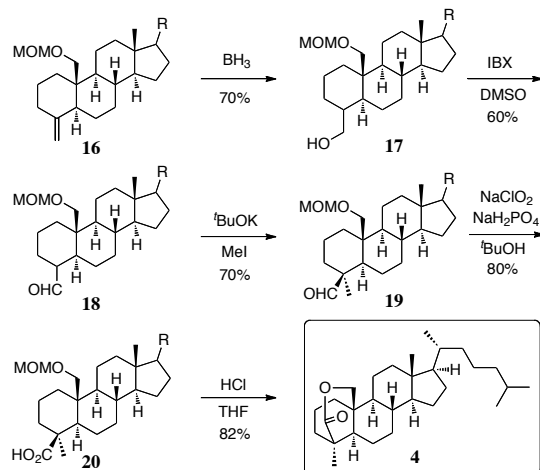
Scheme 3

化合物 **9** のアセチル基を除去し、酸化反応に付すことによってエノン **11** を単一の生成物として得た (Scheme 4)。カルボニル基を除去するために、ジチオエタール **12** へと変換した。Raney Ni によって脱硫を行うことでカルボニル基を除去し、つづいて水素化を行うことで、アルコール **14** を得ることができた。水酸基を PCC によって酸化し、得られたケトンを経過基で処理することによって、ケトン **15** を得た。このケトン **15** に対して、目的とするラクトン構造を構築するために、種々の官能基化を検討した。その結果、Wittig 反応によって、オレフィン **16** へと導くことに成功した。



Scheme 4

オレフィン **16** に対し、水素化還元、IBX 酸化を行うことによって、アルデヒド **18** を得た (Scheme 5)。塩基として <sup>t</sup>BuOK を用いて、メチル化を試みたところ、望む立体化学を有するアルデヒド **19** を得ることに成功した。アルデヒドをカルボン酸 **20** へと酸化した後、塩酸条件下、MOM 基の脱保護を行ったところ、ラクトン化も同時に進行し、目的とするラクトン構造を有するアナログ化合物 **4** を得ることができた。原料としたコレステロールより、全 18 段階、総収率 2% であった。



Scheme 5

以上のように、ストロングロフォリン類に特徴的なラクトン構造を有するアナログ **4** の合成に成功した。このことにより、ラクトン構造の構築法を確立することができたことから、この方法を用いて、ストロングロフォリン類アナログの合成を行うものとする。また、アナログ **4** についても、アナログの 1 つとして生物活性評価を行うものとする。

## 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 3 件)

- (1) Ota, E.; Takeiri, M.; Tachibana, M.; Ishikawa, Y.; Umezawa, K.; Nishiyama, S. Synthesis and biological evaluation of molecular probes based on the 9-methylstreptimidone derivative DTCM-glutarimide, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 巻, 2012, 164-167, 10.1016/j.bmcl.2011.11.045.
- (2) Saitoh, T.; Takeiri, M.; Gotoh, Y.; Ishikawa, Y.; Umezawa, K.; Nishiyama, S. Design and synthesis of biotinylated DHMEQ for direct identification of its target NF-κB components, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, 164-167, 10.1016/j.bmcl.2011.11.045.

Chemistry Letters、査読あり、21 巻、2011、  
6293-6296、10.1016/j.bmcl.2011.08.122.

- (3) Hara, A.; Morimoto, R.; Ishikawa, Y.;  
Nishiyama, S. Synthesis of the C7-26  
Fragment of Amphidinolides G and H、  
Organic Letters、査読あり、13 巻、2011、  
4036-4039、10.1021/ol201547q.

〔学会発表〕(計 1 件)

及川 侑也・石川 裕一・及川 雅人

「メロジテルペノイド Strongylophorine 2  
および類縁体の合成研究」

日本化学会第92春季年会、2012年3月26日、  
慶應義塾大学日吉キャンパス

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石川 裕一 (ISHIKAWA YUICHI)

横浜市立大学・国際総合科学部・助教

研究者番号：40348826

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし