

# 新規抗がん剤創製を指向した ストロンギロフォリンアナログの合成研究

(横浜市立大学生命ナノ)

○内山大貴・及川侑也・石川裕一・及川雅人

## 序論

Strongylophorine 2, 8 (Fig. 1) は、2008 年に Ireland らによってパプアニューギニア産海綿 *Petrosia* (*Strongylophora*) *strongylata* より単離されたメロジテルペノイドであり、細胞の低酸素応答を制御する転写因子である HIF-1 の活性化経路を阻害する活性を有している<sup>1)</sup>。低酸素環境にある多くの腫瘍細胞では、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質が誘導されることで低酸素環境に適応している。したがって HIF-1 の特異的な阻害剤は副作用の少ない新たな抗がん剤として期待されている。また strongylophorine 26 (Fig. 1) は Andersen らによって海綿 *Petrosia* (*Strongylophora*) *corticata* から単離された化合物である<sup>2)</sup>。これは細胞運動・接着・細胞質分裂などの細胞反応の調節分子である Rho タンパクに依存する細胞の浸潤抑制活性を持つことから、がんの転移阻害剤としての可能性を有している<sup>3)</sup>。

このように strongylophorine 類は、その構造の類似性にも関わらず多様な生物活性を有しており、非常に興味深い天然有機化合物群である。しかし、現在までにこれら化合物の全合成は達成されておらず、活性発現の詳細なメカニズムも明らかとなっていない。したがって本研究では、構造活性相関研究と活性発現機構の解明を目的とし、strongylophorine 類縁体の合成研究を行うことで新規抗がん剤リード化合物の創製を目指すものとした。

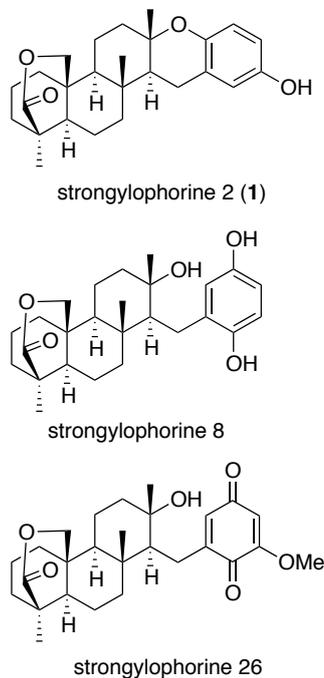


Fig. 1 Strongylophorines

Strongylophorine 2 (**1**) はヒトがん細胞由来の細胞株 U251-HRE に対して、HIF-1 の活性化経路を阻害し ( $EC_{50}=8 \mu\text{M}$ ) かつ  $100 \mu\text{M}$  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。そこで我々はこの化合物の構造をもとに、類縁体 **2** を新たに設計した (Fig. 2)。類縁体 **2** は、**1** の 8 位メチル基のみを除去した構造であり、同一のコンホメーションを有すると考えられることから、**1** と同様の生物活性が期待できる。また構造の類似するステロイド化合物を原料に用いることで、より効率的なアナログの合成が可能になると期待し **2** の合成を行うこととした。

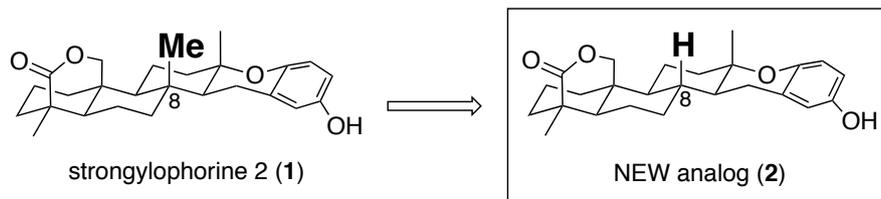
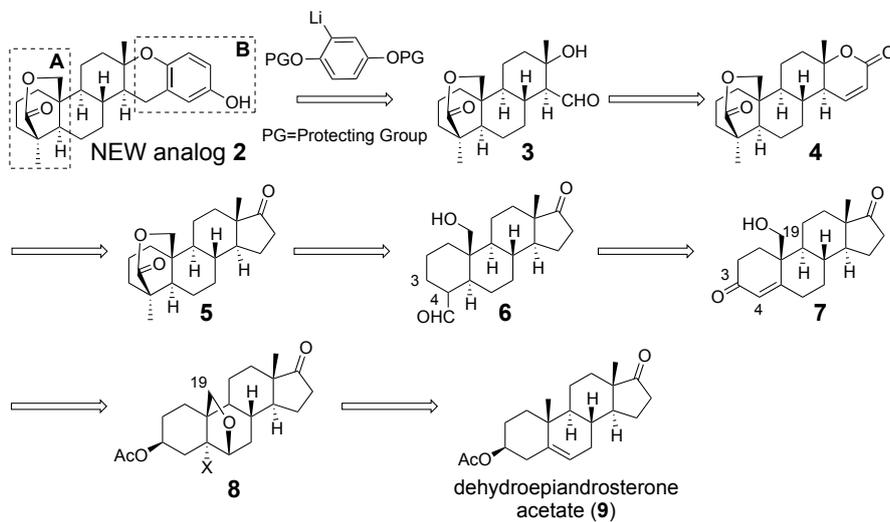


Fig. 2 Design of NEW analog

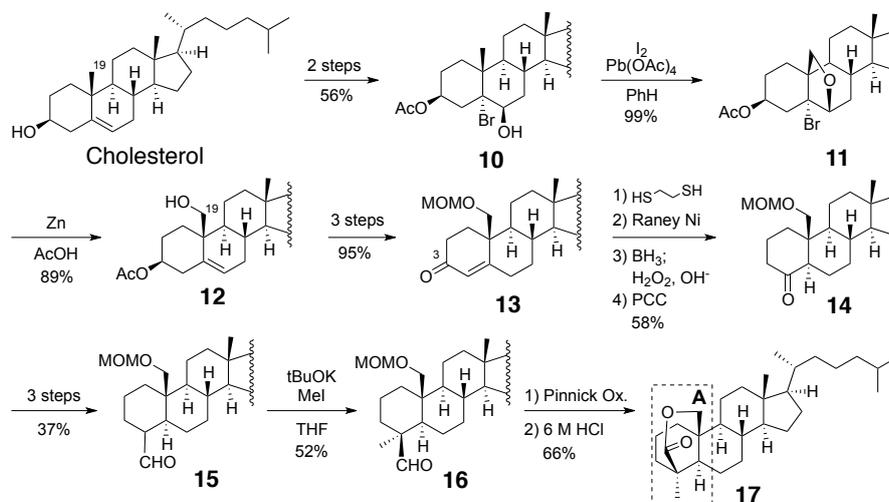
### 逆合成解析



Scheme 1 Retrosynthesis of NEW analog **2**

目的となる類縁体 **2** の芳香環部分 (**B**) は合成の終盤にて導入することとした。ここで前駆体であるアルデヒド **3** に対し、様々な構造を持つ芳香環を導入することにより、多様な類縁体の合成が可能になると考えた。アルデヒド **3** は不飽和ラクトン **4** の酸化的な解裂反応によって構築するものとし、**4** はケトン **5** の Baeyer-Villiger 反応・酸化によって誘導することとした。また特徴的なラクトン構造 (**A**) はアルデヒド **6** への立体選択的なメチル基の導入、酸化およびラクトン化によって構築できるものとした。アルデヒド **6** は、エノン **7** の 3 位酸素官能基の除去、4 位へのアルデヒド基の導入によって合成できると考えた。また 19 位の酸素官能基の導入は、ハロエーテル **8** を経ることで可能であり、出発原料は容易に入手可能なステロイドである dehydroepiandrosterone acetate (**9**) を用いることとした。

### ラクトン構造の構築法の確立



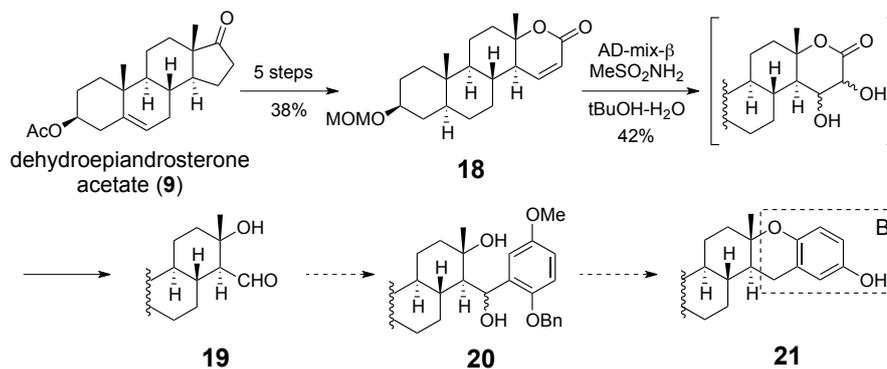
Scheme 2 Construction of lactone ring structure

類縁体 **2** の合成を行うに先立ち、特徴的なラクトン構造 (Scheme 1, **A**) の構築についてモデル実験を行った (Scheme 2)。Cholesterol より 2 段階で導くことができるプロモヒドリン **10** に対し、 $I_2$ 、 $Pb(OAc)_4$  を作用させるとプロモエーテル **11** が

高収率で生成した。これを亜鉛処理することで、還元的にブromoエーテル環を開環させ 19 位が酸素官能基化されたアルコール 12 を得ることができた<sup>4)</sup>。つづく 3 工程によって得られるエノン 13 の 3 位カルボニル基のみを還元的に除去したのち、ヒドロホウ素化、酸化によってケトン 14 とした。Wittig 反応による増炭を経てアルデヒド 15 へと誘導し、tBuOK、MeI で処理することで立体選択的にメチル基の導入を行うことができた。最後に、酸化、酸処理を行うことで、全 18 段階、総収率 3.5% で目的とするラクトン環構造 (A) の構築に成功した。

### 芳香環部分の導入について

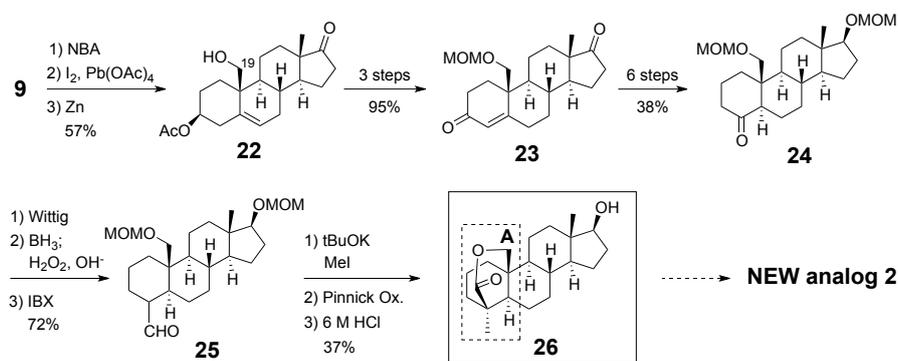
つづいて芳香環部分 (Scheme 1, B) についても、モデル実験によって、その構築法の確立を試みた (Scheme 3)。出発物質の dehydroepiandrosterone acetate (9) から、保護基の付け替えと Baeyer-Villiger 反応を含む 5 段階の反応を経てオレフィン 18 を得た。オレフィン 18 に対しての、Lemieux-Johnson 酸化反応は構造不明物を与えるのみであったが、AD-mix- $\beta$  を作用させたところアルデヒド 19 を一挙に与えた。これは、反応によって生じたジオール体のレトロアルドール反応によって生成したものと推測している。現在、得られた 19 に対し、芳香環の導入による 20 への誘導について検討を行っている。



Scheme 3 Construction of aromatic part

## 類縁体 2 の合成について

以上のモデル実験での結果を踏まえ、類縁体 2 の合成にも着手した (Scheme 4)。原料は 9 を用い、モデル実験と同様にオレフィンを利用することで、ラクトン環の足がかりとなる 19 位酸素官能基の導入に成功した。アルコール 22 から、エノン 23 を経てケトン 24 とし、Wittig 反応、ヒドロホウ素化、酸化によって、アルデヒド 25 へと誘導した。アルデヒド 25 のメチル化は立体選択的に進行し、つづく酸化、酸処理によって重要合成中間体となるラクトン 26 を得ることに成功した。現在、類縁体 2 の合成に向けて、芳香環部分 (B) の構築について検討を行っている



Scheme 4 Synthetic study of NEW analog 2

## 参考文献

- 1) Mohammed, K. A.; Jadulco, R. C.; Bugni, T. S.; Harper, M. K.; Sturdy, M.; Ireland, C. M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1402.
- 2) Warabi, K.; McHardy, L.M.; Matainaho, L.; Van, Soest, R.; Roskelley, C. D.; Roberge, M.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1387.
- 3) McHardy, L. M.; Warabi, K.; Andersen, R.; Roskelley, C. D.; Roberge, M. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 772.
- 4) Terasawa, T.; Okada, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 537.

Synthetic Studies on Analogs of Strongylophorines to develop  
A Novel Anticancer Agent

Daiki Uchiyama, Yuya Oikawa, Yuichi Ishikawa, Masato Oikawa

(Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University)

Strongylophorines, meroditerpenoids isolated from the marine sponges, exhibited various biological activities. Especially, strongylophorine **2** (**1**), isolated by Ireland and coworkers in 2008, inhibited the hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) activation pathway. In cancer cells under hypoxic environment, HIF-1 is activated and upregulates genes involving angiogenesis and metastasis. As a result, cancer cells can survive under hypoxic conditions. Therefore, the inhibitors of HIF-1 should be useful as anti-cancer agents. Although, **1** possesses such interesting bioactivities, no total syntheses have accomplished and the detail of the activities is not clear to date. Accordingly, to clarify the mode of biological action in detail and to create a novel lead compound of anti-cancer agent, we started our study.

In this study, we designed a new simplified analog **2**, which was expected to have a similar conformation to **1** and exhibit same biological activities.

At first, synthesis of **17**, a model compound of the lactone structure, was achieved. From cholesterol, through functionalization of C19 position via bromoether **11** and stereoselective installation of a methyl group against aldehyde **15**, construction of **17** was accomplished in 18 steps. Synthesis of **21**, a model compound of the aromatic moiety, was also attempted. From dehydroepiandrosterone acetate (**9**), aldehyde **19** was obtained in 6 steps involving Baeyer-Villiger reaction. Now, installation of an aromatic ring for **19** is underway.

According to the results of the syntheses of model compounds, the synthesis of analog **2** was started. In the same way as the synthesis of **17**, through installation of oxygen function and stereoselective methylation, the synthesis of key intermediate **26**, possesses a lactone structure, has accomplished. Further studies toward the synthesis of **2** are in progress.