

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15217

研究課題名（和文）革新的インドール合成法の開発、全合成を基盤に展開する多角的な創薬研究

研究課題名（英文）Drug discovery and development based on the complex indole alkaloids synthesis

研究代表者

坂田 樹理（Sakata, Juri）

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：20772700

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ベンゾシクロブテノンオキシムスルホナートの環拡大反応を利用したインドール合成法を基盤に、創薬的に重要な生物活性を有しつつ、合成難度の高い高次構造インドールアルカロイドの全合成や新規誘導体の創出を目指し合成研究を展開した。その結果、新規2-チオインドール合成法を基盤にトリプタチオニンを含むアミンアミドの環状ペプチド構造の構築に成功した。さらに、新規2-ホスホリルインドール合成法を基盤にデュオカルマイシン誘導体数種の合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、抗体薬物複合体（ADC）への応用が期待されるなど、近年の創薬研究で特に関心の高い抗腫瘍活性を有す天然物の中から、アマトキシン類およびデュオカルマイシン類を標的とし、独自のインドール合成法に基づく合成研究を展開した。本研究では、このような背景のもと開発した2-チオインドール合成法、および2-ホスホリルインドール合成法が、これまでの合成手法では供給困難であった、天然物の新規誘導体を共有する上での実用的な手法であることの実証に成功した。

研究成果の概要（英文）：Synthetic studies on pharmacologically important complex indole alkaloids, amaninamide and duocarmycin were carried out base on an indole synthesis utilizing ring expansion reaction of benzocyclobutenone oxime sulfonate. Construction of the triptationin cross-linked bridge of amaninamide was constructed by 2-thioindole synthesis using the ring expansion reaction. Regarding the synthesis of duocarmycin derivative, novel analog having phosphoryl group was designed and synthesized by 2-phosphorylindole synthesis using the ring expansion reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミンアミド インドール デュオカルマイシン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

低分子リードの枯渇に伴い、天然が作りだす特異かつ複雑な構造を有する生理活性天然物の構造展開による創薬研究の重要性が再認識されている (*J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752., *Nature* **2004**, *432*, 824.)。しかし、炭化水素や酸素からなる単純な低分子合成では、古典的な有機変換反応や、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応、C-H 官能基化反応が活躍するものの、窒素やリン、硫黄などのヘテロ官能基などで高度に官能基化された複雑分子の合成では、ヘテロ原子の位置および立体選択的導入、化学選択性が常に問題となり、全合成や誘導体供給まで対応できる堅牢な合成手法の不足がボトルネックとなっている。

2. 研究の目的

以上の背景のもと、本研究では申請者が独自に開発した”ベンゾシクロブテノンオキシムスルホナートの環拡大反応を用いるインドール合成法“を基盤に、合成手法の乏しいヘテロ官能基修飾型インドールを含む複雑天然物やその誘導体であり、かつ創薬上極めて有用な生物活性を有するものをターゲットとして選択し、それらの効率的合成製法や新規合成手法の開発という視点から創薬研究を展開した。

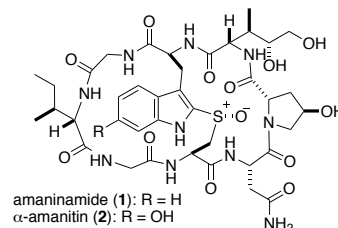
3. 研究の方法

具体的に本研究課題では、ベンゾシクロブテノンオキシムスルホナートの環拡大反応を用いるインドール合成法を基盤に、1) 2-チオインドール合成法を用いたアマニチン類の合成研究、および 2) 2-ホスホリルインドール合成法を用いたデュオカルマイシン誘導体の合成研究に関して重点的に研究を行った。アマニチン類の合成研究では、はじめに 2-チオインドール合成法に関して、基質一般性等を検討し、その後、これら天然物に特徴的なトリプタチオン骨格を含む大環状ペプチドの構築への応用を試みた。また、デュオカルマイシンの誘導体に関して、はじめに 2-ホスホリルインドール合成法について検討を行った後、生物活性の鍵となるジエノンシクロプロパンを含む三環性骨格に対するホスホリル基の導入を試みた。

4. 研究成果

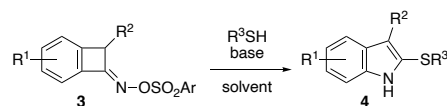
1) 2-チオインドール合成法を用いたアマニチン類の合成研究

α -アマニチン (1: LD₅₀= 0.1 mg/kg) に代表されるアマトキシニン類は八つのアミノ酸を含む環状ペプチドであり、タマゴデングダケ等の主要毒素として知られる。生物活性としては II 型 RNA ポリメラーゼの特異的阻害作用によりタンパク質合成を阻害し、マウスへの低濃度投与で顕著な抗腫瘍活性を示すため新規抗癌剤への利用が期待される。実際、本化合物の誘導体を利用した ADC が近年、多数報告され、国内外の創薬研究で高い関心を集めている。一方、その構造は合成化学的にも魅力的であり、特にトリプタチオンのインドール 2 位とシステインのチオールとが連結されたトリプタチオンによる架橋構造構築が合成上の鍵となる。

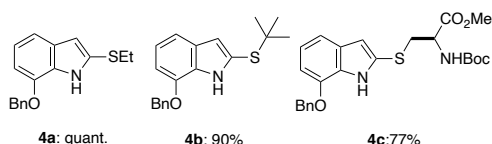


アマトキシニン類の合成に取り組むにあたり、はじめに、2-チオインドールの合成法の開発を試みた。検討の結果、ベンザインとケテンシリルアセタールとの環化付加反応により容易に調整可能なベンゾシクロブテノンオキシムスルホナート

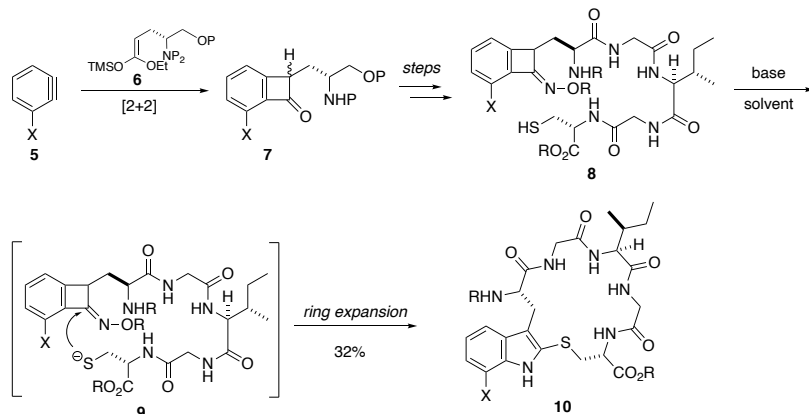
3、市販の各種アルキルチオール、塩基を組みあせた環拡大反応の条件を見出した。下図にその一部を抜粋したように、本反応では、エタンチオールや *t*-ブチルチオールなどのアルキルチオールから発生させたチオラートで目的物 4 を収率良く与えた。また、*N*-Boc-システインより発生させたチオラートを用いた際にも問題無く反応が進行し、トリプタチオン 4c を与えることが分かった。



Excerpted from Substrate Scope

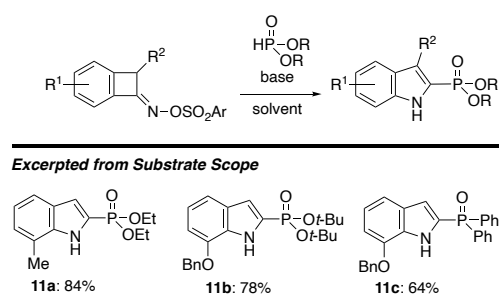


そこで、開発した手法を用いて、アマニアミド(2)の合成を試みた。ベンザイン中間体5と、ケテンシリルアセタール6との[2+2]環化付加反応により、7を合成し、その後、ペプチド鎖を伸長してペンタペプチド8を合成した。このものを環拡大反応の条件に付した結果、N末端のベンゾシクロブテノンオキシムスルホナート、とC末端の遊離のチオールから発生したチオラートとの間で望む反応が進行し、トリプタチオンを含む環状ペンタペプチド10の合成に成功した。

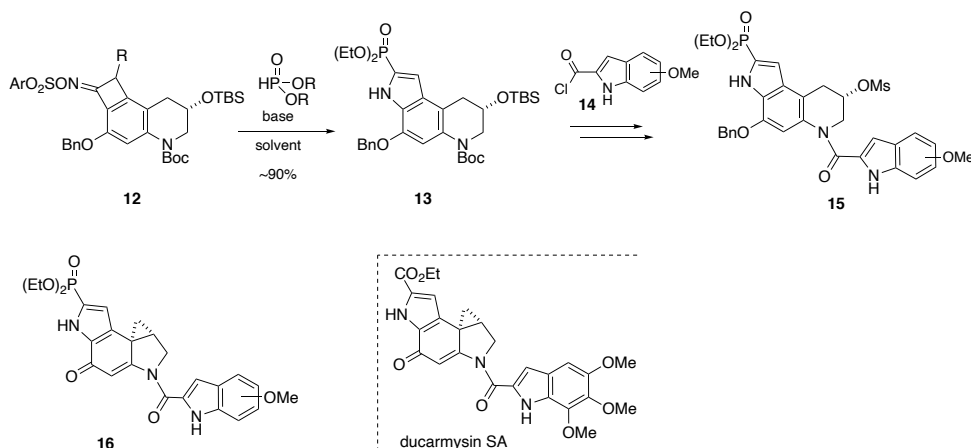


2) 2-ホスホリルインドール合成法を用いたデュオカルマイシン誘導体の合成研究

2-ホスホリルインドールの合成に関しては、ベンゾシクロブテノンオキシムスルホナート3と亜リン酸ジエチルより発生させたアニオン種との反応を検討し、2-ホスホリルインドールを収率よく与える反応条件を確立した。その後、基質一般性を検討した結果、下図にその一部を抜粋したように、様々な2-ホスホリルインドール誘導体11の合成に適用できることがわかった。なお得られた2-ホスホリルインドールは、トリメチルシリルブロミドで処理することにより、容易にホスホン酸へと誘導可能であった。さらに、求核剤としては、ジフェニルホスフィンオキシドより発生させたアニオン種が利用可能であることも見出し、得られたホスフィンオキシド11cを還元して得られたホスフィンは今後、インドール骨格を含む独自の配位子合成などに展開できると考えている。



続いて、2-ホスホリルインドール合成法をデュオカルマイシン誘導体の合成に利用した。本化合物群は、DNAのアルキル化に基づくピコモラーオーダーの強力な抗腫瘍活性を示し、近年の本化合物群の誘導体をペイロードとしたADCが活発に臨床研究されている。今回、これまで蓄積されてきた本化合物群のSARに基づき、ピロール部分のメトキシカルボニル基をホスホリル基に置換した化合物を設計し、その合成を試みた。オキシムスルホナート12を用いた環拡大反応によりホスホリルインドール13を合成し、その後メトキシインドール14との縮合、シクロプロパン部位の構築を経て、新規デュオカルマイシン誘導体16数種への誘導に成功した。それぞれの化合物については、今後*in vitro*における殺細胞活性評価や、リンカーおよび抗体を連結したADCへの応用を予定している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Noro Takahiro, Sakata Juri, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 81
2. 論文標題 Synthetic studies on discorhabdin V: Construction of the A?F hexacyclic framework	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153333 ~ 153333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153333	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wakahara Yuko, Noro, Takahiro, Sakata Juri, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 105
2. 論文標題 Construction of Tetrahydroquinolines with Spirocyclic Structures at the 4-Position	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-22-S(R)16	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakata Juri	4. 巻 142
2. 論文標題 Synthetic Studies on Complex Natural Products Based on Development of a Novel Synthetic Method for Heteroaromatic Skeleton	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 91 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.21-00199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimomura Masashi, Ide Kohta, Sakata Juri, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 145
2. 論文標題 Unified Divergent Total Synthesis of Discorhabdin B, H, K, and Aleutianamine via the Late-Stage Oxidative <i>N,S</i> -Acetal Formation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 18233 ~ 18239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c06578	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakata Juri, Tatsumi Toshifumi, Sugiyama Akira, Kodama Tatsuhiko, Kanai Motomu, Tokuyama Hidetoshi, Yamatsugu Kenzo	4. 巻 214
2. 論文標題 Antibody-mimetic drug conjugate with efficient internalization activity using anti-HER2 VHH and duocarmycin	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Protein Expression and Purification	6. 最初と最後の頁 106375 ~ 106375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pep.2023.106375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 菅野雄亮、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 ベンゾシクロプテノンオキシム誘導体の環拡大を利用した2-ホスホリルインドール合成法
3. 学会等名 第143薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村 瑤菜、秋田 一成、安達 陶磨、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 ベンゾシクロプテノンオキシムスルホナートの環拡大反応を利用したPlakinidine類の合成研究
3. 学会等名 第143薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shun Kawano, Naoya Miyamoto, Kosuke Fujioka, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Syntheses of Acochlearine and Related Alkaloids
3. 学会等名 SICC-11
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井手皓太、下村誠志、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 Discorhabdin B誘導体への共役付加を鍵とする七環性類縁体の網羅的合成
3. 学会等名 第37回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野 駿、宮本 尚也、藤岡 孝佑、坂田 樹理、徳山 英利
2. 発表標題 デヌダチンアルカロイド Acochlearineおよび類縁天然物の網羅的全合成
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村瑠菜、秋田一成、安達陶磨、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 Synthetic Studies on Plakinidine E
3. 学会等名 令和4年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅野雄亮、山下有美、今泉拓、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 Synthesis of Indolyl 2-Phosphonate by Ring Expansion Reaction of Oxime Sulfonate
3. 学会等名 令和4年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾 和輝、坂田 樹理、徳山 英利
2. 発表標題 オキシムスルホナートの環拡大反応を利用した2-チオインドール合成法の開発と Amanitinの合成研究 (口頭)
3. 学会等名 第33回万有仙台シンポジウム三地区交流ミニセミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野 駿、宮本尚也、藤岡 孝佑、坂田 樹理、徳山英利
2. 発表標題 デヌダチンアルカロイドの合成研究
3. 学会等名 第142回薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺地穂果、若原裕子、野呂堯広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Aspernomineの合成研究
3. 学会等名 第36回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺地穂果、若原裕子、野呂堯広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 ラジカル環化反応によるスピロインダノン骨格構築を介したAspernomineの合成研究
3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺地穂果、若原裕子、野呂堯広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 新規スピロインダノン合成法の開発を基盤としたaspernomineの合成研究
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅木奏利、上田悠介、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 アリルオキシメチル基を用いた第二級アミド保護法の開発とアステロキセピンの全合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Kawano, N. Miyamoto, K. Fujioka, J. Sakata, H. Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Acochlearine
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanato Umeki, Yusuke Ueda, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Protection of Secondary Amides with Allyloxymethyl Group and Application to Total Synthesis of Asteroxepin
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺地穂果、若原裕子、野呂堯広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 Aspernomineの合成研究
3. 学会等名 第36回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Matsuo, Y. Yamashita, L. Poignant, T. Imaizumi, J. Sakata, H. Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Amanitin by using Ring Expansion Reaction of Benzocyclobutenone Oxime Sulfonate
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河野駿、宮本尚也、藤岡孝佑、坂田樹理、徳山英利
2. 発表標題 ジテルペンアルカロイド Acochlearineの合成研究
3. 学会等名 第63回天然物有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Kawano, N. Miyamoto, K. Fujioka, J. Sakata, H. Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Diterpenoid Alkaloid Acochlearine
3. 学会等名 International Summer Seminar on Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masashi Shimomura, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (±)-Discorhabdin B
3. 学会等名 第7回野依フォーラム若手育成塾
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺地穂果、若原裕子、野呂堯広、坂田樹理、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 新規スピロインダノン合成法の開発を基盤としたAspernomineの合成研究
3. 学会等名 創業懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関