

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06559

研究課題名(和文) アミノ酸輸送体を標的とする新規抗がん剤リード化合物の創出に関する研究

研究課題名(英文) Research on the Development of Anticancer Agents that Target Amino Acid Transporters

研究代表者

穴田 仁洋 (Anada, Masahiro)

武蔵野大学・薬学部・教授

研究者番号：90344473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本年度はブラシリカルジン類コア骨格を単純化した類縁体のグラムスケール合成法開発について検討を行った。以前小スケールで得られた知見を基に、Wieland-Miescherケトンからトランスデカリン誘導体に変換した。この変換はグラムスケールでも実施可能であり、一度の変換で約2.5 gのトランスデカリン誘導体を得ることが可能であった。続くBamford-Stevens反応による二重結合導入、アリル位の酸化を経て -イオド - エノンに変換した。メチル基の導入および不飽和ケトンの立体選択的還元を行った後、Johnson-Claisen転位による側鎖導入を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在アミノ酸トランスポーターの阻害を作用機序とする抗がん剤としては、ベンゼン環上にかさ高い置換基を組み込んだフェニルアラニン誘導体であるJPH203が第I相臨床試験への移行が検討されているが、臨床使用には至っていない。ブラシリカルジン類はJPH203とは大きく異なる構造様式をもつアミノ酸トランスポーター阻害剤として期待できるものであり、その量的供給法の開発は社会的意義の高い研究テーマであるといえる。また、学部卒業研究生レベルの実験者でも実施することができるいくつかの合成法を組み合わせることで比較的簡便に途中の段階まで合成できる経路を開拓できたことは学術的にも意義があったものと考えている。

研究成果の概要(英文)：In this fiscal year, we investigated the development of gram-scale synthetic methods for analogues with simplified brasilicardin core skeleton. Wieland-Miescher ketones were converted to trans-decalin derivatives based on previous small-scale findings. This conversion could also be performed on a gram scale, and it was possible to obtain about 2.5 g of the transdecalin derivative in one conversion. The enone was converted to -iodo- -enone by introducing a double bond by Bamford-Stevens reaction, allylic oxidation and -iodination of the conjugated enone. After introduction of the methyl group and stereoselective reduction of the unsaturated ketone, stereoselective introduction of the side chain by Johnson-Claisen rearrangement could be performed.

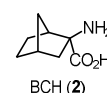
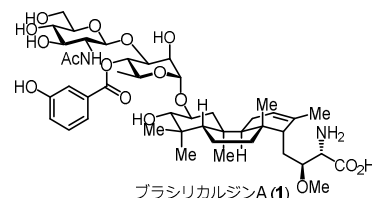
研究分野：有機合成化学

キーワード：抗がん剤リード化合物 アミノ酸輸送体 ブラシリカルジン

1. 研究開始当初の背景

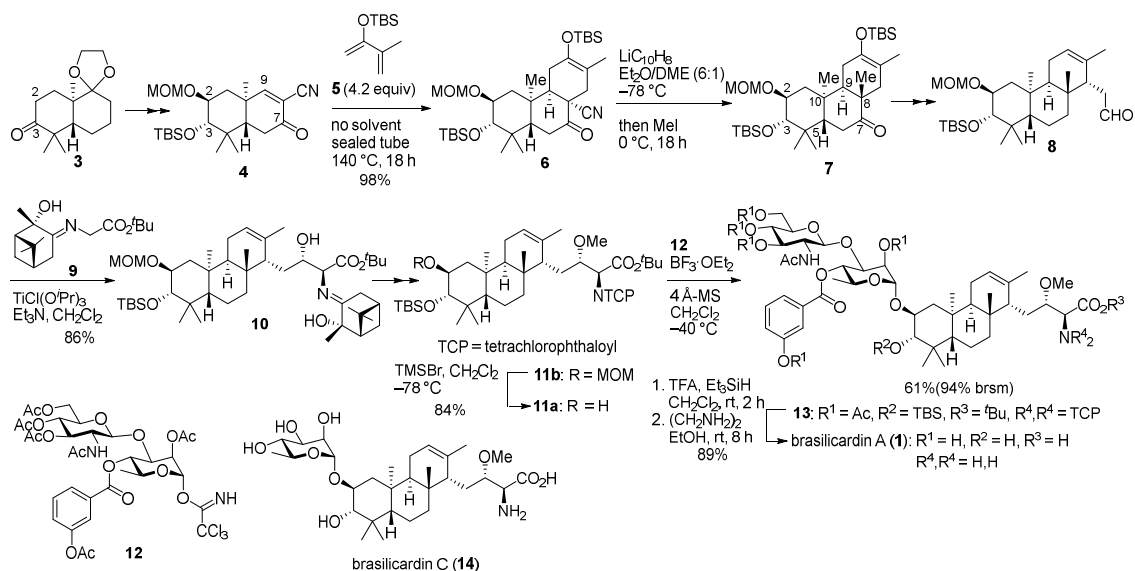
がん細胞は急速な細胞増殖や亢進した細胞内代謝を維持するため、通常の細胞以上に細胞膜上に栄養輸送体を発現させ細胞外から糖やアミノ酸などを取り入れている。糖の細胞内取り込みにはがん細胞、正常細胞ともに同じタイプの輸送体 (GLUT1 等) が関与するが、アミノ酸の細胞内取り込みについてはがん細胞と正常細胞では異なるタイプの輸送体が発現することが明らかになってきた。特に、悪性度の高い腫瘍細胞には中性アミノ酸の取り込みに関わるアミノ酸トランスポーター1 (L-type amino acid transporter 1, LAT1) の発現が高頻度で観察され、LAT1 は近年新たながん診断マーカーおよび治療の標的として注目されるようになった。

強力な免疫抑制作用を示す天然物として単離されたブラシリカルジン A は、LAT1 を特異的かつ強力に阻害することが報告された (中性アミノ酸取り込み阻害物質として知られていた BCH の 3000 倍以上の LAT1 阻害活性を示す)。ブラシリカルジン A はアドリマイシン耐性マウス白血病細胞に対し非常に強力な増殖阻害作用 (IC_{50} 0.078 μ g/mL) を示す一方で正常細胞に対する細胞毒性は極めて弱く、抗がん剤として魅力的な生物活性を示す。しかし、ブラシリカルジン A の抗腫瘍活性スペクトルは非常に狭いことから、ブラシリカルジン A に基づく新たな抗がん剤リード化合物の創出には抗腫瘍活性スペクトルの拡張が重要な課題となる。ブラシリカルジン類の天然からの供給量は限られているため、構造活性相関研究の展開には合成化学による物質供給が不可欠であった。



2. 研究の目的

本研究に先立ち、我々は下記に示す合成経路に従ってブラシリカルジン A (1) および C (14) の全合成を世界にさきがけて達成したが、合成には 29 工程の変換が必要であり、構造活性相関研究の展開には工程数の短縮化を含めた合成法の改良および天然物の構造を単純化した類縁体の創出が必要不可欠である。そこで本研究では天然物合成中間体の改良合成法の開発およびコア骨格を単純化した類縁体の合成を目的とした。

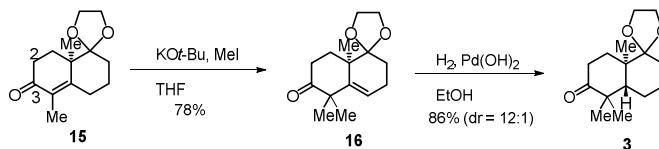


3. 研究の方法

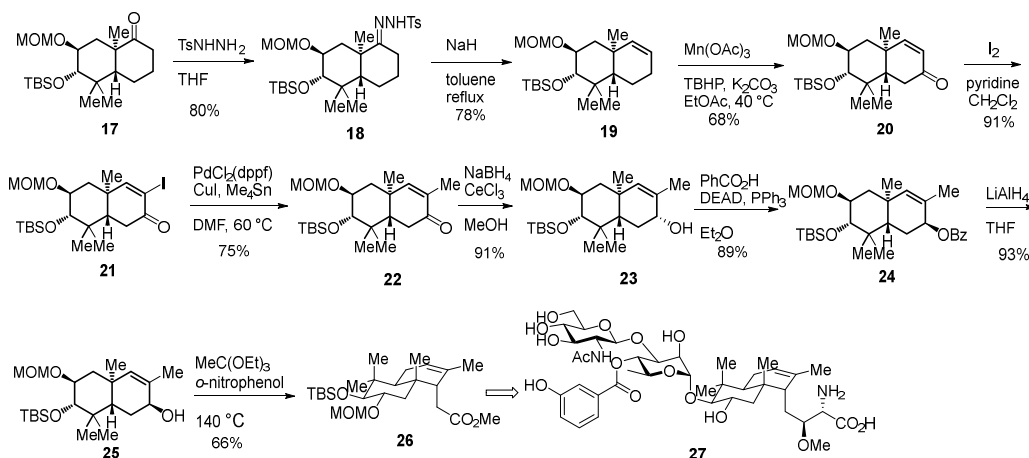
これまでに展開してきた方法は、出発原料であるトランスデカリン誘導体 3 の合成に α, β -不飽和ケトンの Birch 還元条件に基づく還元的アルキル化を行っていた。立体選択性の点で信頼のおける有用な方法であるが、大量の液体アンモニアが必要とする本法において、特に大スケール合成において高収率を再現性よく実現するためには比較的高度な実験技量を持つものが実験装置組上げと反応のモニターを緻密に行う必要がある。そこで今回は、Birch 還元条件を必要としないトランスデカリン骨格構築に基づくブラシリカルジン類コア構造の合成に取り組んだ。また、このトランスデカリン誘導体を利用し、A 環構造をもたないコア骨格単純化誘導体の合成も検討することとした。

4. 研究成果

出発原料である Wieland-Miescher ケトン誘導体 **15** の一方のカルボニル基をアセタール保護したのち塩基性条件下でヨードメタンと反応させ、オクタロン誘導体 **16** に導いた。この **16** の水素化を種々検討した結果、水酸化パラジウムを触媒に用い、エタノール中で水素化を行うと高収率かつ比較的高い立体選択性(12:1)で所望のトランスデカリン誘導体 **3** が得られることが分かった。この経路は工程数および立体選択性 (Birch 還元条件に基づく還元的アルキル化では完璧な立体選択性で **3** を得ることができる) に改善の余地を残すものの、一連の操作は学部卒業研究生レベルの実験者でも再現性良く実施できることが分かった。



続いて、A 環構造をもたないコア骨格単純化誘導体の合成について検討を行った。ケトン **17** をトシルヒドラゾン **18** に誘導したのちに Bamford-Stevens 反応を行ってアルケン **19** に変換し、次いで酢酸マンガン(III)を触媒とするアリル位酸化、 α,β -エノン **20** の α 位にヨウ素を導入し、ついでクロスカップリング反応によりヨード基をメチル基に変換した。ケトン **22** のカルボニル基の立体選択的還元、光延反応によるヒドロキシ基の立体反転を経てアルコール **26** とした後、Johnson-Claisen 転位により側鎖の導入を行った。今後は **26** へのアミノ酸側鎖の導入、選択的脱保護および糖鎖導入を経てコア骨格単純化誘導体 **b** に導く予定である。



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 Anada Masahiro, Hashimoto Shunichi, Ito Motoki, Kondo Yuji, Namie Ryosuke, Natori Yoshihiro, Takeda Koji, Nambu Hisanori, Yamamoto Yasunori | 4. 巻 103 |
| 2. 論文標題 Diastereo- and Enantioselective Intramolecular 1,6-C-H Insertion Reaction of Diaryldiazomethanes Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxylates | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 HETEROCYCLES | 6. 最初と最後の頁 1078 ~ 1078 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)61 | 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 Sueki Shunsuke, Matsuyama Mizuki, Watanabe Azumi, Kanemaki Arata, Katakawa Kazuaki, Anada Masahiro | 4. 巻 2020 |
| 2. 論文標題 Ruthenium-Catalyzed Dehydrogenation of Alcohols with Carbodiimide via a Hydrogen Transfer Mechanism | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 4878 ~ 4885 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000416 | 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 Miyazawa Taku, Suzuki Takuro, Kumagai Yuhei, Takizawa Koji, Kikuchi Takashi, Kato Shunsuke, Onoda Akira, Hayashi Takashi, Kamei Yuji, Kamiyama Futa, Anada Masahiro, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Chiral paddle-wheel diruthenium complexes for asymmetric catalysis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature Catalysis | 6. 最初と最後の頁 851 ~ 858 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41929-020-00513-w | 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 穴田仁洋, 橋本俊一 | 4. 巻 77 |
| 2. 論文標題 ロジウム(II)錯体をルイス酸触媒として用いる不斉ヘテロDiels-Alder反応 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 有機合成化学協会誌 | 6. 最初と最後の頁 553-565 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaisi.77.553 | 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 Takumi Abe, Yuta Kosaka, Miku Asano, Natsuki Harasawa, Akane Mishina, Misato Nagasue, Yuri Sugimoto, Kazuaki Katakawa, Shunsuke Sueki, Masahiro Anada, Koji Yamada | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Direct C4-Benzylation of Indoles via Tandem Benzyl Claisen/Cope Rearrangements | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 826-829 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b04120 | 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26件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 末木 俊輔, 中村 実里, 町田 直之, 渡辺 あづみ, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 チオシアン酸塩を硫黄源とするホスフィンスルフィドの新規合成法開発 |
| 3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 白木 颯人, 吉村 優里, 遠山 美玖, 濱中 愛美, 早川 裕之, 谷部 起子, 紫藤 礼子, 熊田 明香里, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 Rh(II)カルボキシラート錯体触媒を用いたN-シクロヘキセニル-N-プロパルギルスルホンアミドの環化異性化反応 |
| 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 Shunsuke Sueki, Mizuki Matsuyama, Azumi Watanabe, Arata Kanemaki, Kazuaki Katakawa, Masahiro Anada |
| 2. 発表標題 Ruthenium-Catalyzed Oxidative Dehydrogenation of Alcohols with Carbodiimide via Hydrogen Transfer Mechanism |
| 3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 2021) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 金城 加奈, 米内 凌, 白木 颯人, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 Rh(II)カルボキシラート錯体触媒によるエンイン部位をもつスルホンアミドの環化異性化反応 |
| 3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 末木 俊輔, 萩原 映美, 北村 優大, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 ルテニウム触媒を用いたアリルアルコール類のレドックス異性化反応 |
| 3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 末木 俊輔, 中村 実里, 町田 直之, 渡辺 あづみ, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 チオシアン酸塩を硫黄源とするホスフィンスルフィド合成法 |
| 3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 菊田 菜摘, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 分子内C-H挿入反応による4-アリール-2-アゼチジノン誘導体の合成研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 末木 俊輔, 中村 実里, 町田 直之, 渡辺 あづみ, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 チオシアン酸塩を用いたホスフィンのスルフィド化反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 秋原 映美, 北村 優大, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 Ru触媒によるアリルアルコール類のレドックス異性化反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 米内 凌, 白木 颯人, 金城 加奈, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 Rh(II)カルボキシラート錯体触媒を用いたN-シクロヘキセニル-N-プロパルギルスルホンアミドの環化異性化反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 早川 裕之, 熊田 明香里, 紫藤 礼子, 片川 和明, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 N-シクロヘキセニル-N-プロパルギルスルホンアミドの環化異性化反応 |
| 3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 末木 俊輔, 山田 古都乃, 菅野 里奈, 財津 優人, 相田 冬樹, 喜多 祐介, 清水 功雄, 片川 和明, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 Pd複核錯体触媒と分子状O ₂ によるケトンの α -メチレン酸化反応の開発 |
| 3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 末木 俊輔, 渡辺 あづみ, 松山 瑞季, 金巻 新, 片川 和明, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 ルテニウム触媒とカルボジイミドによるアルコール類の酸化的脱水素反応の開発 |
| 3. 学会等名 第80回有機合成化学協会関東支部シンポジウム |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sueki, S., Matsuyama, M., Watanabe, A., Katakawa, K., Anada, M. |
| 2. 発表標題 Ruthenium-Catalyzed Dehydrogenative Oxidation of Alcohols using Carbodiimides as a Hydrogen Acceptor |
| 3. 学会等名 20th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 20) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Katakawa, K., Kainuma, M., Maeda, S., Kato, S., Fukagawa, R., Sueki, S., Anada, M., Kumamoto, T. |
| 2. 発表標題 Synthesis of Polycyclic Chromene Natural Products Based on Benzyne Cycloaddition Strategy |
| 3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC-27) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kumamoto, T., Kainuma, M., Takahashi, A., Matsuo, Y., Anada, M., Katakawa, K. |
| 2. 発表標題 Total Synthesis of 6-Deoxydehydrokarafungin |
| 3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC-27) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 金巻 新, 渡辺あづみ, 松山瑞季, 片川和明, 末木俊輔, 穴田仁洋 |
| 2. 発表標題 Ru触媒およびカルボジイミドを用いたアルコールの水素移動型酸化 |
| 3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 末木俊輔, 渡辺あづみ, 松山瑞季, 片川和明, 穴田仁洋 |
| 2. 発表標題 ルテニウム触媒およびカルボジイミドを用いたアルコールの水素移動型酸化反応の開発とその反応機構解析 |
| 3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山田康司, 小坂祐太, 浅野未来, 原澤夏希, 三品 茜, 永末みさと, 杉本有里, 片川和明, 末木俊輔, 穴田仁洋, 阿部 匠 |
| 2. 発表標題 Benzyl Claisen/Cope転位を経由する4-ベンジル-2-オキシインドールの合成 |
| 3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松山 瑞季, 渡辺 あづみ, 片川 和明, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 ルテニウム触媒およびカルボジイミドを用いた水素移動型アルコール酸化反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 菅野 里奈, 山田 古都乃, 財津 優人, 相田 冬樹, 清水 功雄, 片川 和明, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 パラジウム複核錯体触媒と分子状酸素を用いたケトンの α -メチレン酸化反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 片川 和明, 深川 瑠晟, 前田 駿, 加藤 沙紀, 長谷川 賢人, 山辺 果奈, 末木 俊輔, 穴田 仁洋, 熊本 卓哉 |
| 2. 発表標題 ブッセイヒドロキノン類の合成研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 紫藤 礼子, 熊田 明香里, 末木 俊輔, 片川 和明, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 エンインの環化異性化反応を機軸とするcis-デカヒドロキノリンアルカロイドの合成研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山田 古都乃, 菅野 里奈, 財津 優人, 相田 冬樹, 清水 功雄, 片川 和明, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 分子状酸素を用いたパラジウム複核錯体触媒によるケトンの α -メチレン酸化反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本化学会第99春季年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡辺 あづみ, 松山 瑞季, 片川 和明, 末木 俊輔, 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 ルテニウム触媒およびカルボジイミドを用いたアルコールの水素 移動型酸化反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本化学会第99春季年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 穴田 仁洋 |
| 2. 発表標題 Rh(II)錯体触媒を用いた環化反応を機軸とする生物活性物質の合成研究 |
| 3. 学会等名 名城大学総合研究所 分子空間創製研究センター 第3回セミナー(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 臨床医薬品化学研究会 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 化学同人 | 5. 総ページ数 264 |
| 3. 書名 現場で役に立つ! 臨床医薬品化学 | |

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 今井 一洋、荒川 秀俊、小林 典裕 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 丸善出版 | 5. 総ページ数 540 |
| 3. 書名 コアカリ対応 分析化学 第4版 | |

〔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 |
|-----------|---|-------------------------------------|----|
| 研究 分担者 | 片川 和明 (Katakawa Kazuaki) (90433606) | 武蔵野大学・薬学部・講師 (32680) | |

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 |
|---------|---------|