

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410120

研究課題名(和文) アニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応の合成的展開

研究課題名(英文) Synthetic application of intramolecular anionic Diels-Alder reaction

研究代表者

工藤 孝幸 (Kudoh, Takayuki)

岡山大学・自然科学研究科・助教

研究者番号：00346412

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：インドール2位、3位に1,6-ジインが結合した基質を調製し、DMSO溶媒中、Triton Bを作用させてアニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応を検討した。さまざまな条件検討を行ったが、目的とする反応はごく低収率でしか進行しないことが明らかとなった。一方で、これらの基質を加熱条件に付すことで比較的穏和な条件で、分子内dehydro Diels-Alder反応が進行し、置換カルバゾールが選択的に得られることを見出した。この反応系では、比較的温和な加熱条件下、良好な収率で反応が進行し、置換基の位置を制御してカルバゾールの合成が可能である。

研究成果の概要(英文)：We found that intramolecular dehydro Diels-Alder reaction of 1-indolyl-1,6-diyne proceeded smoothly under mild heating conditions and gave substituted carbazoles in moderate to good yields. The cycloaddition of 1-indolyl-1,6-diyne with conjugated substituents on alkyne termini showed high reactivity. We also found that the intramolecular cycloaddition of 1-indolyl-1,6-diyne bearing aryl substituent chemoselectively gave aryl-substituted carbazoles in high yields.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カルバゾール 分子内Diels-Alder反応 アニオン 1,6-ジイン インドール

1. 研究開始当初の背景

含窒素芳香環化合物は、生理活性化合物などに多く見出される構造であり、特にインドール、カルバゾールは天然物、医薬品、有機電子材料素材に多く見出される。これらの中には、インドール骨格上の4, 5, 6, 7位が高度に置換されたものが存在する。例えば、天然物である Yatakemycin は、3つのインドールを含み、それらはいずれも高度に置換されている。また、カルバゾールアルカロイドである Hyellazole も高度に置換された構造を持つ。これまでに多くのインドール合成法が開発されているが、このような高度に置換されたインドールを置換基の位置を完全に制御して自在に合成することは、未だ困難な課題となっている。

2. 研究の目的

申請者は、これまでにアリアル-1,6-ジインに対し、塩基を作用させることでアニオンを含むジエンが形成され、芳香環の一部がジエンの一部として作用するにも関わらず、室温で速やかに分子内 Diels-Alder 反応が進行し、置換ナフタレンが得られる反応を見出している (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4939-4947)。この反応では、アニオンを含む活性化されたジエンが反応するため、顕著に反応を促進する。また、この反応をアリアルナフタレンリグナン合成へと応用し、短工程での合成に成功した (*Synlett* **2013**, 24, 1509-1512)。本研究課題では、このアニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応の合成的応用として含窒素芳香環化合物であるインドール、カルバゾール合成へと拡張することを検討する。また、得られた生成物の官能基変換を検討し、多置換インドール、カルバゾール合成法として確立する。

3. 研究の方法

1. 置換ピロール-1,6-ジイン、インドール-1,6-ジインを用いて鍵反応であるアニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応の反応条件 (反応溶媒、反応温度、塩基の種類、当量) を検討し、最適条件を見出す。

2. 確立した反応条件により、様々な置換基を有する置換ピロール-1,6-ジイン、インドール-1,6-ジインで検討を行い、ピロール、インドール上の置換基がアニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応の反応性に及ぼす影響を調査し、基質適用限界を明らかにする。

3. ジイン末端に導入できる置換基の適用限界を明らかにする。この部分にエーテル置換基、アミド置換基を導入した基質を調製し、本反応系に適用できるかどうか検討する。これが成功すれば、フェノール性水酸基、アミノ基を有する誘導体が合成可能となる。

4. 得られた環化生成物のリンカー部分であるテトラヒドロフラン環部分の化学修飾を検討し、どのような変換が可能か見定める。具体的には、ルイス酸と強力な求核剤、還元

剤を組み合わせることで環の求核的開裂を検討する。また、テトラヒドロフラン環部分は、ベンジル位でもあるため、パラジウム触媒を用いた水素化による環の還元的切断あるいは、酸化変換についても検討する。

5. これまでに確立した方法をもとにインドールアルカロイド、カルバゾールアルカロイドの合成を行う。合成標的としては、多置換カルバゾール天然物である Euchrestifoline、それを還元、脱水して合成できる Girinimbine の合成を検討する。これらの合成は以下に示した経路を現在のところ計画している。この合成に取り組むことで分子内 Diels-Alder 反応後のリンカー部分の官能基変換を実践し、本研究で確立した多置換インドール、カルバゾール合成法の実用性を検証する。

4. 研究成果

インドール 2 位、3 位に 1,6-ジインが結合した基質を調製し、DMSO 溶媒中、Triton B を作用させてアニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応を検討した。さまざまな条件検討を行ったが、目的とする反応はごく低収率でしか進行しないことが明らかとなった。一方で、これらの基質を加熱条件に付すことで比較的穏和な条件で、分子内 dehydro Diels-Alder 反応が進行し、置換カルバゾールが選択的に得られることを見出した。この反応システムでは、1,6-ジインのうち、インドール結合アルキンがジエンとして作用し、もう一方のアルキンがジエノフィルとして分子内 Diels-Alder 反応が進行し、置換カルバゾールが得られる。この反応系では、比較的穏和な加熱条件下、良好な収率で反応が進行し、置換基の位置を制御してカルバゾールの合成が可能である。

この新規カルバゾール合成法の基質適用限界とリンカー部分の官能基変換の検討を行った。アルキン末端部分に水素、アルキル基、エステル、置換ベンゼン、フランを有する基質を合成し、反応を検討したところ、共役系置換基では反応性が高く、特に電子求引基であるエステルでは非常に反応性が高い傾向があることが分かった。一方で末端置換基が水素、アルキル基では反応性が低く、150度まで加熱すると末端水素のものでは中程度の収率で置換カルバゾールが得られた。しかし、アルキル置換基を持つものは期待したカルバゾールは得られず、基質の分解が起こった。ジエンとして作用するインドール上の置換基についても検討を行った。その結果、インドール窒素の保護基が反応性に大きな影響を及ぼし、電子求引基を導入すると著しく反応性が低下することが分かった。また、インドール 2 位結合 1,6-ジインとインドール 3 位結合 1,6-ジインでの分子内 dehydro Diels-Alder 反応の反応性を比較したところ、インドール 2 位結合 1,6-ジインの方が反応性が高いことが明らかとなった。

リンカー部分であるテトラヒドロフラン

環部分の官能基変換では、文献既知の方法であるクロム酸を触媒として用いた酸化反応により、位置選択的にラクトンへと変換出来ることを確認した。これらの成果については、論文投稿を行い、Synlett への掲載が決定している。

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 6 件)

1. Heat versus Basic Conditions: Intramolecular Dehydro Diels–Alder Reaction of 1-Indolyl-1,6-heptadiynes for the Selective Synthesis of Substituted Carbazoles

T. Kudoh, S. Fujisawa, M. Kitamura, A. Sakakura

Synlett, **2017** in press 査読有

2. A short access to 3,5-disubstituted piperazinones based on the aza-Michael addition of α -amino esters to β -substituted nitroalkenes

T. Kudoh, S. Isoyama, S. Kagimoto, K. Kurihara, A. Sakakura

Tetrahedron Lett. **2016**, *57*, 4693–4696. 査読有

3. A Unique Procedure to Identify Cell Surface Markers Through a Spherical Self-Organizing Map Applied to DNA Microarray Analysis

Y. Sugii, T. Kasai, M. Ikeda, A. Vaidyanath, K. Kumon, A. Mizutani, A. Seno, H. Tokutaka, T. Kudoh, M. Seno

Biomarkers in Cancer, **2016**, *8*, 17–23. 査読有

4. 球面自己組織化マップを用いたキナーゼパネルアッセイデータのクラスタリング

工藤 孝幸、妹尾昌治

日本化学会情報化学部会誌 **2016**, *34*, 2–5. 査読無

5. Spherical Self-organizing Map Detects MYBL1 as Candidate Gene for Triple-Negative Breast Cancer

M. Ikeda, K. Kumon, K. Omoto, Y. Sugii, A. Mizutani, A. Vaidyanath, T. Kudoh, T. Kasai, S. Masuda, M. Seno

Neuroscience and Biomedical Engineering, **2015**, *3*, 94–101. 査読有

6. Efficient Drug Delivery of Paclitaxel Glycoside: A Novel Solubility Gradient Encapsulation into Liposomes Coupled with Immunoliposomes Preparation

T. Shigehiro, T. Kasai, M. Murakami, S. C. Sekhar, Y. Tominaga, M. Okada, T. Kudoh, A. Mizutani, H. Murakami, D. S. Salomon, K. Mikuni, T. Mandai, H. Hamada, M. Seno

PLOS ONE, **2014**, *9*, e107976 査読有

[学会発表](計 25 件)

1. ジアステレオ選択的ヒドロキシメチル化を鍵反応とするマンザシジン A および C の全合成

荒木雄也、谷岡瑞歩、三好夏美、工藤孝幸、坂倉 彰

日本化学会第 97 春季年会 2017.3.16 慶応義塾大学 日吉キャンパス

2. ジアステレオ選択的ヒドロキシメチル化反応を鍵工程とするマンザシジン A, C の合成研究

荒木雄也、三好夏美、谷岡瑞穂、工藤孝幸、坂倉彰

2016 年日本化学会中国四国支部大会 香川大会 2016.11.5–11.6 香川大学幸町キャンパス

3. Exploration of Target Molecules and Related Pathways Affecting the Conversion of iPSCs into Cancer Stem Cells by Chemical Compounds

Takayuki Kudoh, Saki Sasada, Junko Masuda, Masashi Ikeda, Takuma Matsumoto, Anna Sanchez Calle, Neha Nair, Mami Asakura, Tomonari Kasai, Masaharu Seno

第 5 回生命医薬情報学連合大会 2016.9.29–10.1 東京国際交流プラザ平成(東京お台場)

4. キラルなニトロアルカンに対するジアステレオ選択的ヒドロキシメチル化反応を鍵工程とするマンザシジン類の合成研究

工藤孝幸、三好夏美、荒木雄也、坂倉彰

第 58 回天然有機化合物討論会 2016.9.14–9.16 東北大学百周年記念会館川内萩ホール・川内北キャンパス

5. 三置換ニトロアルケンに対する立体選択的環化付加反応によるアミノ基結合不斉四級炭素の構築

中尾亮太、工藤孝幸、坂倉彰

第 32 回若手化学者のための化学道場 2016.8.25–8.26 にぎたつ会館(愛媛、松山)

6. インドール結合 1,6-ジインの分子内デヒドロ Diels–Alder 反応による新規置換カルバゾール合成法の開発

藤澤翔、工藤孝幸、坂倉彰

日本化学会第 96 春季年会 2016.3.24–3.27 同志社大学 京田辺キャンパス

7. 三置換ニトロアルケンの不斉 Diels–Alder 反応に有効なキラルプレnstेटド酸触媒の精密設計

藤井裕大、工藤孝幸、坂倉彰

日本化学会第 96 春季年会 2016.3.24–3.27 同志社大学 京田辺キャンパス

8. ジアステレオ選択的ヒドロキシメチル化を鍵反応とするマンザシジン B の合成研究
三好 夏美、荒木 雄也、工藤 孝幸、坂倉 彰
日本化学会第 9 6 春季年会 2016.3.24-3.27
同志社大学 京田辺キャンパス

9. 多能性幹細胞による安全な再生医療を可能とするがん化抑制化合物の探索
工藤孝幸、笠井智成、妹尾昌治
岡山大学 知恵の見本市 2 0 1 5 岡山大学 5 0 周年記念館 2015.12.4 口頭発表、ポスター発表

10. 三置換ニトロアルケンを用いた立体選択的 Diels-Alder 反応の開発
藤井裕大、工藤孝幸、坂倉彰
2015 年日本化学会中国 四国支部大会
2015.11.14-15 岡山大学 津島キャンパス

11. ジアステレオ選択的 Henry 反応を鍵反応とするマンザシジン B の全合成研究
三好夏美、荒木雄也、工藤孝幸、坂倉彰
2015 年日本化学会中国 四国支部大会
2015.11.14-15 岡山大学 津島キャンパス

12. インドール結合 1,6-ジインの分子内デヒドロ Diels-Alder 反応によるカルバゾール合成
藤澤翔、工藤孝幸、坂倉彰
2015 年日本化学会中国 四国支部大会
2015.11.14-15 岡山大学 津島キャンパス

13. 新規分子内環化付加反応の開発と有機合成化学を基盤とする生物活性物質の創出
工藤孝幸
平成 2 7 年度有機合成化学協会中国 四国支部奨励賞受賞講演
2015.11.14 岡山大学 工学部 大講義室

14. Exploration of Target Molecules Affecting the Conversion of iPS Cells into Cancer Stem Cells Using Chemical Compound Library
Takayuki Kudoh, Tomonari Kasai, Saki Sasada, Kenta Hoshikawa, Takuma Matsumoto, Anna Sanchez Calle, Arun Vaidyanath, Masaharu Seno
CBI 学会 2015 年大会 2015.10.27-29. 東京タワーホール船堀 ポスター発表

15. 球面自己組織化マップを用いたキナーゼパネルアッセイデータによるキナーゼおよびキナーゼ阻害剤のクラスタリング
工藤孝幸
第 3 回ケモインフォマティクス若手の会
2015.10.7 東京大学 山上会館 口頭発表

16. 球面自己組織化マップによる遺伝子・細胞・組織・生物活性化合物のクラスタリング
工藤孝幸
第 2 回次世代がんインフォマティクス研究会
岡山大学工学部 6 号館 1 階会議室

主催 日本バイオインフォマティクス学会
中国四国地域部会
2015. 9.11 招待講演

17. ニトロアルケンへの α -アミノ酸エステルのマイケル付加を鍵反応とする置換ピペラジノン合成法の応用
鍵本祥子、工藤孝幸、坂倉彰
第 9 5 回日本化学会春季年会 1J1-04
2015.3.26 日本大学 船橋キャンパス

18. Potential Target Prediction for Kinase Inhibitors Using Inverse Docking Approach
Takayuki Kudoh
The 8th International Symposium for Future Technology Creating Better Human Health and Society, "Frontiers in Cancer Research: From Molecular Diagnostics to Target Therapies"
第 8 回 高度医療都市を創出する未来技術国際シンポジウム 「がん治療と診断のための分子標的研究最前線」
(Short Talk and Poster Presentation), Graduate School of Natural Science and Technology, Research Building in Okayama University, Japan, February, 6, 2015
岡山大学大学院自然科学研究科棟、2 階大会議室

19. 高選択的キナーゼ阻害剤開発のための in silico スクリーニング法の開発
工藤孝幸
日本化学会情報化学部会主催 第二回若手の会、2014.11.29 日本化学会化学会館

20. ニトロアルケンへの α -アミノ酸エステルのマイケル付加を鍵反応とする置換ピペラジノンの新規合成法の開発
工藤孝幸、坂倉彰
岡山大学知恵の見本市 2 0 1 4 口頭講演、
2014.11.14 岡山大学創立 5 0 周年記念館
岡山大学知恵の見本市 2 0 1 4 ポスター発表 ブース 4 1 番、2014.11.14 岡山大学創立 5 0 周年記念館

21. ヒト iPS 細胞から作るがん幹細胞
笠井智成、水谷昭文、工藤孝幸、佐藤あやの、陳凌、妹尾昌治
第 7 3 回日本癌学会学術総会 2014.9.25-27 横浜

22. キラルニトロネートに対するジアステレオ選択的なヒドロキシメチル化反応の開発とそれを応用したマンザシジン合成
三好夏美、工藤孝幸、石川彰彦、坂倉彰
第 30 回若手化学者のための化学道場
2014.8.29-30 倉敷

23. 細菌が作る鉄酸化物を構造体を前駆体として作製した多孔質シリカナノチューブの特徴

橋本英樹、板谷篤、工藤孝幸、黒田泰重、妹尾昌治、草野圭弘、池田靖訓、中西真、藤井達生、高田潤
粉体粉末冶金協会平成26年度春季大会
2014.6.3-5 早稲田大学

24. Characterization of cancer stemlike cells derived from mouse induced pluripotent stem cells transformed by tumor-derived exosomes/microvesicles

Yan T., Masuda J., Mizutani A., Chen L., Shigehiro T., Matsuda S., Kasai T., Kudoh T., Murakami H., Hendrix MJ., Strizzi L., Salomon DS., Seno M.

AACR Annual meeting 2014, 2014. 4.5-9 San Diego

25. Cancer stem cells maintain a hierarchy of differentiation by creating their niche

Mizutani A., Matsuda S., Yan T., Prieto-Vila M., Chen L., Satoh A., Kasai T., Masuda J., Kudoh T., Murakami H., Fu L., Salomon DS., Seno M.

AACR Annual meeting 2014, 2014. 4.5-9 San Diego

〔図書〕(計 1件)

医療・医学・薬学における SOM の応用

徳高平蔵・大北正昭・大藪又茂 監修

海文堂 2015年 7月1日 出版

第15章、137 - 149ページ

「遺伝子・組織・細胞・生物活性化合物のクラスタリング」

工藤孝幸、大谷敬亨、池田雅志、徳高平蔵、笠井智成、妹尾昌治

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 孝幸 (KUDOH, Takayuki)

岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号：00346412