



岡山大学記者クラブ
文部科学記者会
科学記者会 御中

令和 5 年 3 月 16 日
岡 山 大 学

アジド基を利用した深海細菌産生インドールアルカロイド骨格の一挙構築

◆発表のポイント

- ・西太平洋の深海細菌から 2014 年に単離された shewanelline C⁽¹⁾ は、一見すると単純な構造でありながら、その合成に関する研究はこれまで報告されていませんでした。
- ・私たちは、反応性に富むアジド基⁽²⁾ を持ち、各種インドール誘導体⁽³⁾ の合成素子として機能する試薬である「AZIN」を開発しており、その利用方法を示してきました。
- ・AZIN のアジド基に由来する窒素原子を活用し、キナゾリン-2,4-ジオン⁽⁴⁾ を一挙に組み立てることで、shewanelline C の骨格を合成しました。
- ・今後、構造変換により、shewanelline C の全合成が達成される可能性があります。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（薬）の山城寿樹（博士課程 4 年）、徳重慶祐（博士前期課程 2 年）、岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）精密有機合成化学分野の阿部匠講師は、これまでに合成報告の無い特色ある構造を持つ天然物 shewanelline C の骨格の一挙構築に成功しました。この骨格構築は、同研究室で過去にインドール誘導体の合成素子として開発された AZIN（2-アルコキシ-3-アジドインドリン）試薬、イサト酸無水物とリン試薬を加熱することで達成されました。本手法は、金属試薬や特殊な反応剤を利用しない環境に優しいワンポット合成です。

本研究成果は、2023 年 3 月 8 日、アメリカの科学誌「*Journal of Organic Chemistry*」に掲載されました。Shewanelline C は回転異性体の存在が報告されているため、今後、この骨格構築法を利用した shewanelline C の全合成による構造決定と生物活性の解明が期待されます。

◆研究者からのひとこと

自然から学ぶことは多く、天然物が存在するからこそ追い求められる化学があります。AZIN 試薬を利用して、インドールとキナゾリンを連結しようという試みは、shewanelline C なしには考えもしなかったものです。本研究によって、期待以上に簡便な方法で目的の骨格構築に成功しました。全合成への夢は、阿部先生のもと、徳重さんの手で叶えてくれることを願っています。



山城院生



徳重院生



阿部講師



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

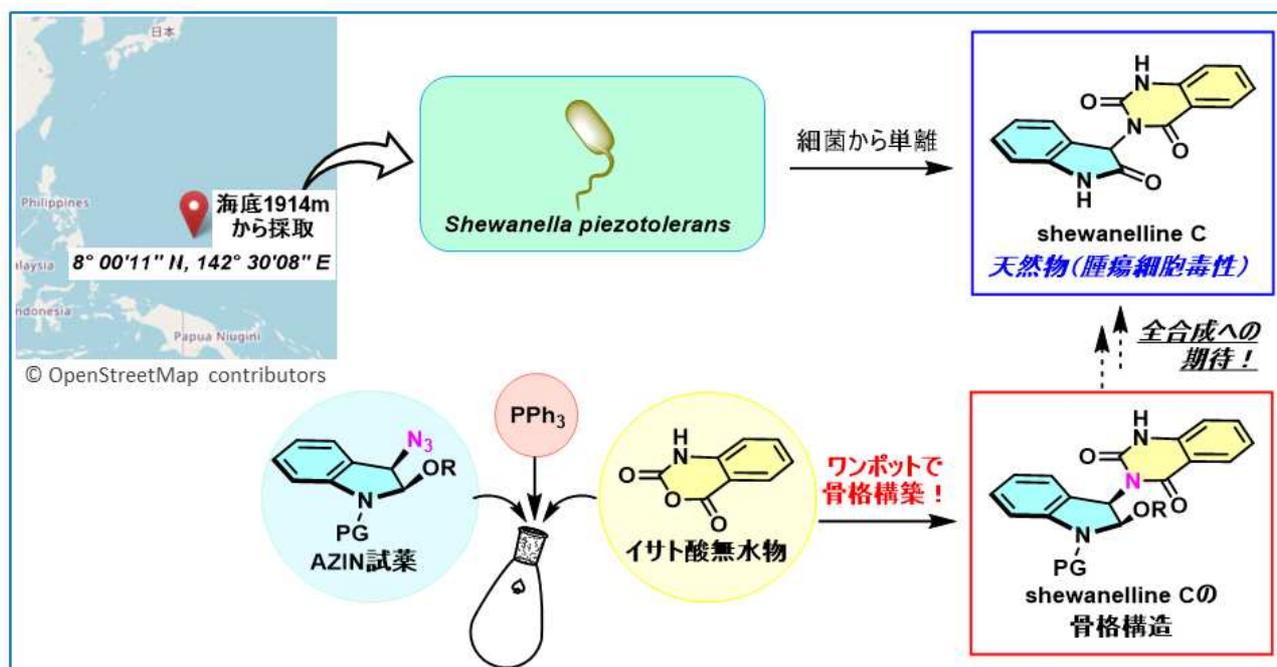
インドールやキナゾリンは、窒素原子を含む環状の分子骨格であり、医薬品や天然物の代表的な骨格です。いずれも、その合成方法については世界中で活発な研究がなされています。2014年、西太平洋の海底から採取された細菌である *Shewanella piezotolerans* より単離された shewanelline C は、このインドールとキナゾリンの誘導体が直接結合した大変ユニークな構造を持ち、現在までその合成に関する研究報告はありませんでした。

<研究成果の内容>

当研究室で開発した AZIN (2-アルコキシ-3-アジドインドリン) は、独特の反応性で有名なアジド基を持ち、各種インドール誘導体の合成素子として機能する試薬です。これまで、AZIN 試薬の反応への応用として、アジド基を形式的に脱離基として利用したインドール誘導体の合成を報告してきましたが、アジド基に由来する窒素原子は利用できていませんでした。これを利用するべく、反応とその標的を探索する中で、shewanelline C に出会い、その骨格に着目しました。この天然物は、インドールとキナゾリンの誘導体が直接結合した独特の構造を持っています。一見すると単純な構造ながらも、これまでこの天然物の合成に関する研究報告は一切ありませんでした。私たちは、AZIN 試薬とイサト酸無水物を用い、アジド基の窒素原子を利用して環を合成することができれば、この天然物の骨格を構築することができるのではないかと予想しました。

検討を重ねた結果、AZIN 試薬とイサト酸無水物、トリフェニルホスフィン (PPh₃) を反応容器に入れ、メシチレン溶媒に溶解させ加熱還流することで、shewanelline C の骨格である 3-インドリン-3-イルキナゾリン-2,4-ジオンを一挙に構築 (ワンポット構築) することに成功しました。

図 Shewanelline C の構造と AZIN 試薬からの合成





PRESS RELEASE

<社会的な意義>

天然物の全合成を含め、インドール誘導体の合成手法の開拓を続け、岡山大学における化合物ライブラリの充実化と、新たな薬の候補となりうる化合物の提供に役立てていきたいと思えます。

■論文情報

論文名： One-pot synthesis of core structure of shewanelline C using an azidoindoline.

掲載誌： *Journal of Organic Chemistry*

著者： Toshiki Yamashiro, Keisuke Tokushige, Takumi Abe

DOI： <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00013>

■研究資金

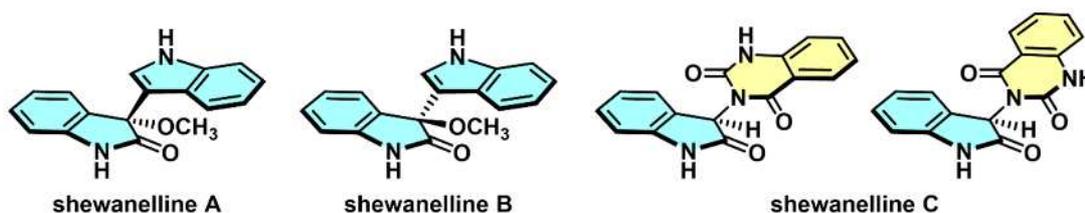
本研究は科学研究費補助金（22K06503）、の支援を受けて実施しました。山城院生は「岡山大学科学技術イノベーション創出フェローシップ（略称：OUフェローシップ）タイプB」、並びに日本薬学会会長井記念薬学研究奨励支援事業の採用者であり今後の活躍が期待されています。

■補足情報

用語解説：

(1) Shewanelline C

西太平洋の海底細菌である *Shewanella piezotolerans* より単離された、インドール骨格を持つ天然物であり、軸不斉による光学異性体の存在が報告されている。*Shewanella piezotolerans* より単離された天然物としては、他に、Shewanelline A、B などがある。

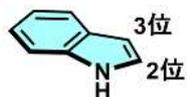


(2) アジド基

窒素原子が3つ連続した構造を持つ置換基をアジド基と呼ぶ。独特の反応性と爆発性で有名である。

(3) インドール

ベンゼン環とピロール環が縮環した芳香族化合物をインドールという。多くの医薬品や天然物に骨格として含まれる。Shewanelline C においては、キナゾリン-2,4-ジオン構造がインドールの3位の位置で結合している。

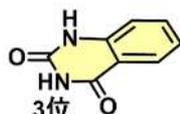




PRESS RELEASE

(4) キナゾリン-2,4-ジオン構造

ベンゼン環とピリミジン環が縮環し、その2位と4位の位置がカルボニル基になった化合物。インドール同様、多くの医薬品や天然物に骨格として含まれる。Shewanelline C では、キナゾリン骨格の3位の位置でインドールと結合している。



■過去の論文情報

論文名： *cis*-3-Azido-2-methoxyindolines as safe and stable precursors to overcome the instability of fleeting 3-azidoindoles.

掲載誌： *Chemical Communications*

著者： Toshiki Yamashiro, Takumi Abe, Masaru Tanioka, Shinichiro Kamino, Daisuke Sawada

D O I： <https://doi.org/10.1039/D1CC06033C>

論文名： Synthesis of 2-monosubstituted indolin-3-ones by *cine*-substitution of 3-azido-2-methoxyindolines

掲載誌： *Organic Chemistry Frontiers*

著者： Toshiki Yamashiro, Takumi Abe, Daisuke Sawada

D O I： <https://doi.org/10.1039/D2QO00048B>

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域
講師 阿部 匠



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。