



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 20 日  
岡 山 大 学

## 世界初！極性転換スイッチを利用し、鎖状インドール 5 量体の合成に成功！

### ◆発表のポイント

- ・インドール<sup>(1)</sup>の3位炭素原子と1位の窒素原子が結合した2量体(C3-N1'-ビスインドール)の合成は、「マイナスとマイナスを結合」させなければならず、達成困難な研究課題の一つでした。
- ・これまでに私たちはインドール上のメトキシ基<sup>(2)</sup>が極性転換<sup>(3)</sup>スイッチとして機能することを明らかとしてきました。
- ・今回、1位窒素原子にメトキシ基を導入したインドール試薬とアルミニウム触媒を活用することで、通常インドールでは合成困難なC3-N1'-ビスインドールの合成に成功しました。
- ・この合成法を用いることで、世界で初めて鎖状インドールの5量体の合成に成功しました。
- ・今後、インドール多量体やその誘導體について生理活性や機能の探索が期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬)薬品合成学分野の徳重慶祐(博士前期課程2年)、山城寿樹(博士課程4年)、同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、これまでに合成例の無い鎖状インドールの5量体合成に成功しました。成功の鍵は、1)1位にメトキシ基を持つN-メトキシインドールを用いることで1位の極性転換が行えることの発見、2)反応により生成する生成物は通常の極性に戻ることに、これらを順次利用した点です。

本研究成果は、2023年3月3日、スイスの科学誌「Chemistry」に掲載されました。今後、本手法を用いた新たな機能性分子や天然物の合成が期待されます。

### ◆研究者からのひとこと

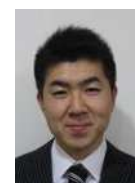
研究室に入り本格的に研究生活が始まって早5年の歳月が経ちました。この間、病気のため大学を休学し、パンデミックが起こり、研究室が変わりました。人より多く在学していたことから様々な経験をしました。このインドール5量体には1年1年の思いが詰まっているように感じ、その合成が達成できたことを感無量に思います。このような私でも受け入れて下さり、あたたかく見守って下さった薬学部の教職員の皆様に感謝をしつつ、今後の研究に邁進していこうと思います。(徳重)



徳重院生



山城院生



阿部講師

## PRESS RELEASE

## ■発表内容

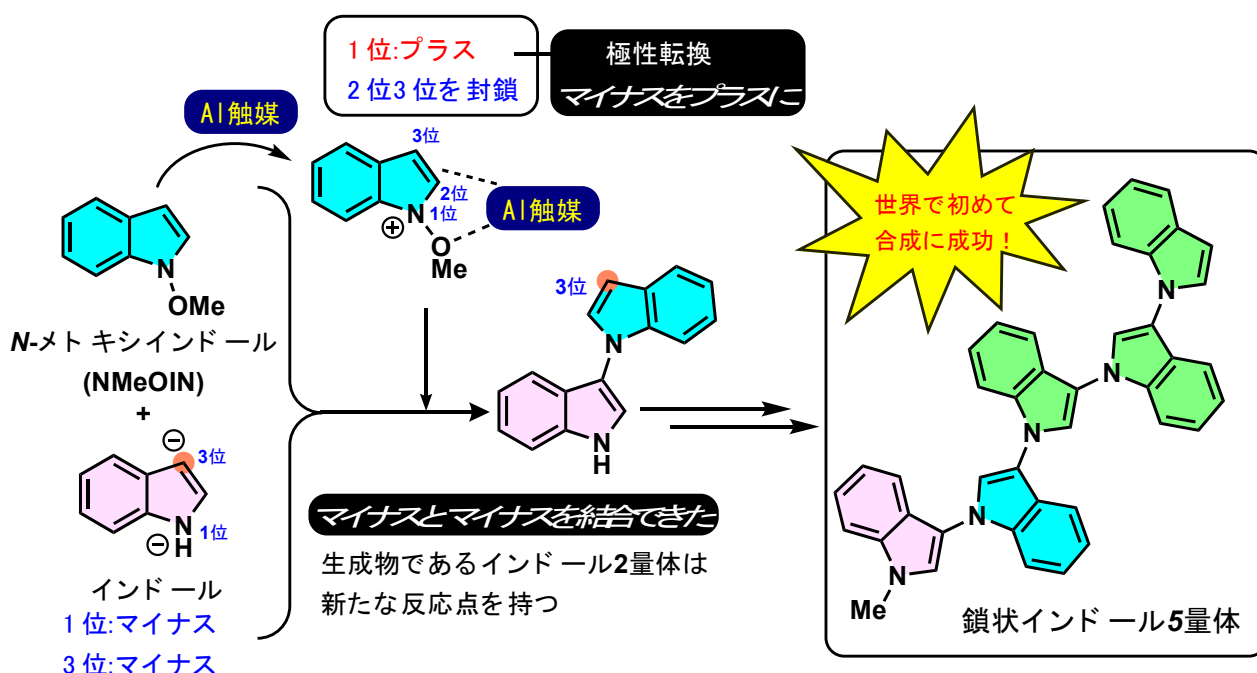
## &lt;現状&gt;

インドール誘導体同士の反応においては、インドールの2位と3位が結合した二量体を形成することが多く、電子的な要因から1位窒素原子と3位炭素原子の結合（以下、C3-N1結合）の形成は極めて困難な研究課題の一つでした。数少ない報告例も前駆体から環化させてインドールへと導くなど多段階反応であり、短く直接的に合成する手法は全く報告されていませんでした。

## &lt;研究成果の内容&gt;

当研究室ではこれまでに様々な極性転換型のインドール試薬の開発を行ってきました。その中でメトキシ基を3位に持つ2,3-ジメトキシインドリン（以下、DiMeOIN）が特徴的な反応性、すなわち、メトキシ基が極性転換のスイッチとして利用できることを発見しました。次に、私たちは「メトキシ基を置いた場所で極性転換が行える!!」という青写真を描きました。まず手始めとして、1位にメトキシ基を持つ*N*-メトキシインドール（以下、NMeOIN）とインドールの反応の検討を進めました。その結果、NMeOINの1位とインドールの3位と選択的に反応し、通常インドールでは合成の難しいC3-N1結合を有するインドール2量体を形成することが分かりました。この反応で特徴的な点として、反応後の生成物であるインドール2量体にはインドール3位の反応点が残っており、これを反応点として更に複数のインドールを鎖状に結合させることが出来る点です。これまで鎖状インドール多量体は4量体の合成まで報告されており、これ以上インドールが結合した多量体の合成は前例がありませんでした。そこで私たちは、今まで合成のなされていなかったインドール5量体を合成するべく種々の検討を行ったところ、1位にメチル基を持つインドールを起点とし、NMeOINを反応させていくことで、世界で初めて鎖状インドール5量体の合成に成功しました。

図 NMeOIN を用いた鎖状インドール多量体の合成





## PRESS RELEASE

### <社会的な意義>

今回、私たちが発見した鎖状インドール合成法によって、独自の共役系を持つ化合物群が合成できるようになり、それに関する化合物ライブラリの充実を図ることが出来ます。また、本手法により、C3-N1 結合を持つインドール 2 量体を骨格とする天然物の合成において、短く直接的に骨格構築を行うことが可能となります。

### ■論文情報等

論文名：Aluminum-Catalyzed Cross Selective C3–N1' Coupling Reactions of N-Methoxyindoles with Indoles

掲載誌：Chemistry

著者：Keisuke Tokushige, Toshiki Yamashiro, Seiya Hirao, Takumi Abe

DOI：https://doi.org/10.3390/chemistry5010033

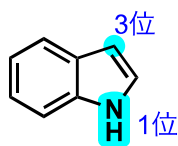
### ■研究資金

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

#### (1) インドール

ベンゼンとピロールが縮合した芳香族複素環化合物をインドールといいます。人体を構成するアミノ酸の一種であるトリプトファンや抗炎症薬インドメタシンの基本骨格です。1 位と 3 位がマイナス性を帯びています。



#### (2) メトキシ基

酸素原子にメチル基の結合した置換基です。本手法においては、ルイス酸触媒存在下、メトキシ基を脱離基として利用しています。

#### (3) 極性転換

化合物が持つ電子的な性質を置換基などの効果によって逆転させ、正電荷を負電荷に、負電荷を正電荷にすることです。



## PRESS RELEASE

### ■過去の論文情報

論文名 : 2,3-Dimethoxyindolines: a latent electrophile for  $S_NAr$  reactions triggered by indium catalysts

掲載誌 : *Chemical Communications*

著者 : Hirao, S.; Yamashiro, T.; Kohira, K.; Mishima, N.; Abe, T.

DOI : <https://doi.org/10.1039/D0CC01210F>

### <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。

