



## PRESS RELEASE

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7月13日

岡山大学

### 天然物の超難問：幻のインドールアルカロイドの正体を解き明かせ!!

#### ◆発表のポイント

- ・2010年に *oxytropis falcata* の根から単離された oxytrofalcatin C は、これまでに前例がない *N*-ベンゾイルインドール誘導体であると報告されました。
- ・提唱構造である *N*-ベンゾイルインドール誘導体の合成に成功しましたが、機器分析データが一致しなかったことからインドール誘導体ではないことが判明しました。
- ・Oxytrofalcatin C の生合成経路をヒントに、oxytrofalcatin C がオキサゾール誘導体であると予想し、これを実際に合成しました。
- ・オキサゾール誘導体と単離論文で報告されているデータが一致したことから、oxytrofalcatin C の世界初全合成と構造訂正を達成しました。

#### 【研究概要】

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（薬）精密有機合成化学分野の杉立一真（博士前期課程2年）、山城寿樹（本学博士課程修了者、現 北海道医療大学薬学部助教）、北海道医療大学薬学部の山田康司准教授、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らは、極性転換型インドール試薬を駆使し、通常の方法では合成が困難な oxytrofalcatin C の提唱構造を合成しました。しかし、各種測定データが単離論文の測定データと一致しなかったことから、生合成経路をもとに天然物の真の構造を再考し、オキサゾールではないかと予想しました。この予想の元、オキサゾールの合成を行ったところ、文献で報告されている測定データと一致したことから、oxytrofalcatin C の全合成を達成しました。また、同様の骨格である oxytrofalcatin B もオキサゾールであることを確認しました。

本研究成果は、2023年7月11日、アメリカの科学誌「*Journal of Organic Chemistry*」に掲載されました。今後、すべての oxytrofalcatin 類の合成と真の構造の解明が期待されます。



## PRESS RELEASE

### ◆研究者からのひとこと

天然物の提唱構造が間違っていたという話はよくある話です。有機化学を駆使して、フラスコを使っての化学合成が必要な理由の一つです。まさかインドールがオキサゾールだったなんて、誰が想像し得たでしょうか。我々もこのパズルを解くことができ、非常に驚いています。今後も、oxytrofalcatin 類の全合成を進め、全てのパズルを完成させたいと思います。(杉立)

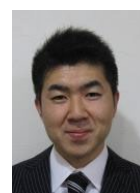


杉立 院生



山城 博士

(現 北海道医療大学助教)



阿部 講師

### ■発表内容

#### <現状>

Oxytrofalcatin C は 2010 年に *Oxytropis falcata* より単離された *N*-ベンゾイルインドール<sup>(1)</sup>アルカロイドです。他にも、oxytrofalcatin A, B, D, E, F の 5 つが同様の骨格であることが判明しています。*N*-ベンゾイルインドールはこれまでに自然界から見出されたことのない化合物群であり、合成化学者の興味を惹きつけてきました。一方、2016 年に、別のグループより単離されたオキサゾール<sup>(2)</sup>アルカロイドの機器データが、oxytrofalcatin A と F に類似していると報告されました。しかし、提唱されたインドール化合物は 3 位に酸素官能基を有するため通常的手法では合成が難しく、これまでに合成研究の報告はありませんでした。今回の我々の報告まで、未解決の問題として残されていました。

#### <研究成果の内容>

当研究室では、通常のインドールとは異なる反応性を示す極性転換<sup>(3)</sup>型インドール試薬の開発に成功し、現在までに数多くの研究成果を報告してきました。極性転換型インドール試薬である DiMeOIN (2,3-dimethoxyindoline) を利用することで、インドールの 3 位にメトキシ基を導入できます。本手法を利用して oxytrofalcatin C の合成を検討した結果、提唱構造の *N*-ベンゾイルインドールの合成に成功しました。ところが、実際に合成した *N*-ベンゾイルインドールの測定データと天然物の測定データは大きく異なっていることが判明しました。

次に、生合成経路を元に天然物の真の構造を再考することとしました。単離論文において oxytrofalcatin 類と共に鎖状の (±)-*N*-benzoyl-2-hydroxy-2-phenylethylamine が単離されています。この鎖状化合物が環化することで、オキサゾール誘導体が得られると考えました。

実際に、オキサゾール誘導体を合成し、その各種機器分析を行いました。驚くべきことに、単離論文で報告されている機器分析のデータと完全に一致しました。これにより、oxytrofalcatin C の世界初の全合成を達成し、その真の構造がオキサゾール誘導体であることを明らかにしました。また、oxytrofalcatin C の脱保護により oxytrofalcatin B に導くこともできました。Oxytrofalcatin B に関して、単離論文で報告されている機器分析のデータと完全に一致したことから、真の構造がオキサゾール誘導体であることを確認しました。

## PRESS RELEASE

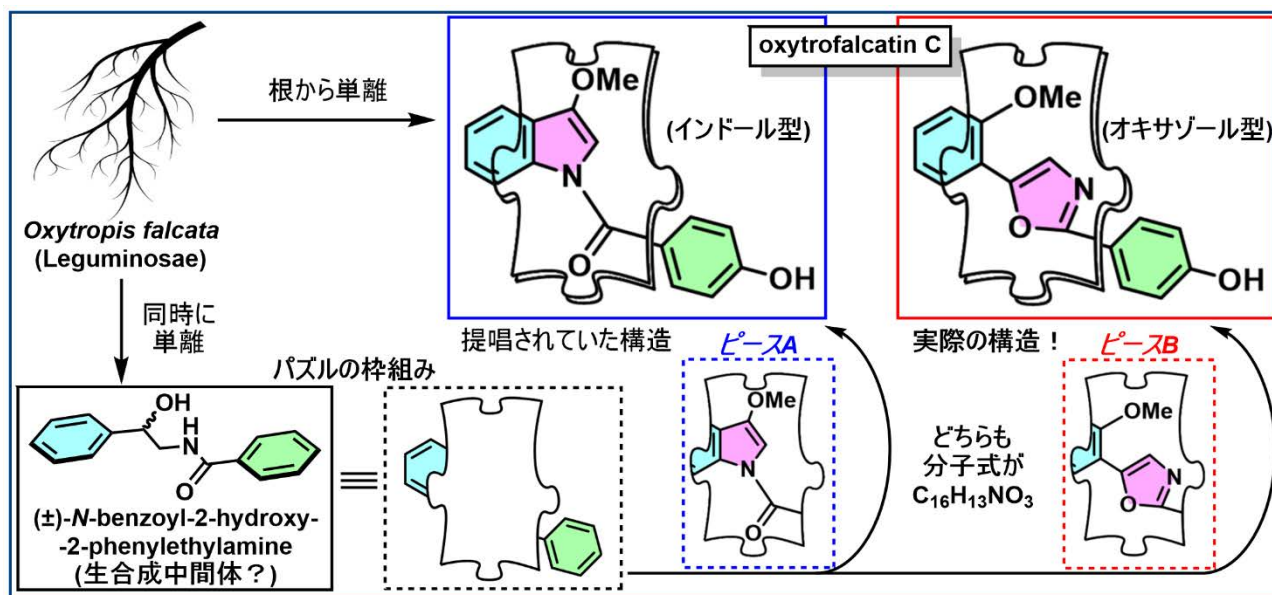


図 Oxytrofalcatin C の提唱構造と、実際の構造

## &lt;社会的な意義&gt;

核磁気共鳴 (NMR) により構造決定された化合物には、しばしば誤った構造である場合があります。信頼性の高い構造決定法の開発が求められています。Oxytrofalcatin C も NMR により構造決定された天然物であり、構造の確認が切望されていました。昔より、フラスコを用いた有機合成による標的化合物の合成はその詳細な構造の決定や確認を行ううえで確実性の高い方法の一つです。今回我々は、Oxytrofalcatin C の提唱構造の合成と、オキサゾール誘導体の合成により、oxytrofalcatin C の構造訂正<sup>(4)</sup>を行うことができました。このパズルを解くことができた最大の要因は、生合成の経路を予想できたことです。インドールアルカロイドはこれまでも構造が確認できていないものが多くあることから、インドール骨格が他の複素環であるかもしれないという可能性を提示できました。

一方、2,5-ジアリールオキサゾールはトリパノソーマ<sup>(5)</sup>阻害活性を示すものがあります。今後、oxytrofalcatin 類から同様の活性が見出され、トリパノソーマ症に対する治療薬として利用されることが期待されます。

## ■論文情報

論文名 : Oxytrofalcatin Puzzle: Total Synthesis and Structural Revision of Oxytrofalcatins B and C

掲載誌 : *Journal of Organic Chemistry*

著者 : Kazuma Sugitate, Toshiki Yamashiro, Ibuki Takahashi, Koji Yamada, Takumi Abe

DOI : doi.org/10.1021/acs.joc.3c00691

URL : <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00691>



## PRESS RELEASE

### ■研究資金

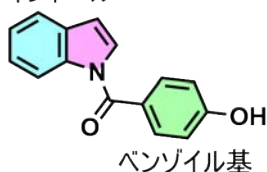
本研究は科学研究費補助金（22K06503）の支援を受けて実施しました。

### ■補足情報

#### (1) *N*-ベンゾイルインドール

炭素原子のみの6員環構造と、窒素原子1つを含む5員環構造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。このインドールの窒素原子に、ベンゾイル基が置換した化合物が*N*-ベンゾイルインドールです。

インドール



#### (2) オキサゾール

窒素原子1つと酸素原子1つを含み、それぞれが炭素原子2つ、炭素原子1つを介して環化した5員環の芳香族複素環化合物をオキサゾールといいます。



オキサゾール

#### (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ることで、本来正電荷を持つものを負電荷に、負電荷を持つものを正電荷に変化させることです。

#### (4) 構造訂正

天然物において、提唱されている構造の化合物を合成しても NMR などの測定結果が一致しない場合、測定結果が一致するような別の化合物を合成することで、その天然物の構造を訂正することをいいます。

#### (5) トリパノソーマ（症）

トリパノソーマ症、またはそれを引き起こす原虫のことです。アフリカ大陸やアメリカ大陸で、ある種の昆虫からトリパノソーマが寄生することで感染・発症します。



## 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 : 10.1039/D0CC01210F

URL : <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/CC/D0CC01210F>

#### <お問い合わせ>

岡山大学 学術研究院 医歯薬学域 (薬)

講師 阿部 匠



岡山大学  
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。

