



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12月11日

岡山大学

## 40年未達成であった(±)-rivularin Aの全合成に世界で初めて成功！ ～Rivularin Aの毒性を生かした新規医薬品の開発に期待～

### ◆発表のポイント

- ・ (+)-Rivularin A<sup>(1)</sup> は、1982年にオーストラリアのウェスタンポートベイで単離されたインドール<sup>(2)</sup> アルカロイドです。2量体構造持つことに加えて、臭素原子を6つと軸不斉<sup>(3)</sup> を有する興味深い天然物です。
- ・ 挑戦的な合成標的の一つとして知られていましたが、この40年間、全合成はもちろん合成に関する研究すら報告されていない合成困難化合物でした。これは、(+)-rivularin Aの骨格であるインドールの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)は、マイナスとマイナスを結合させなければ合成が難しいためです。
- ・ 今回、極性転換<sup>(4)</sup> 型のインドール試薬 HITAB とインドリン<sup>(5)</sup> を反応させることによって収率良く多様な C3-N1'ビスインドールを合成することに成功しました。
- ・ 本手法を用いることで、40年間未達成であった(±)-rivularin Aの初全合成<sup>(6)</sup> を達成しました。

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大学院生(博士後期課程1年)、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、40年間全合成が未達成であった天然物(±)-rivularin Aの初全合成を達成し、その構造が提唱された構造と相違ないことを明らかにしました。Rivularin Aは分子内に6つの臭素原子を有するインドール2量体であり、一部の癌細胞に対する毒性が報告されています。

本研究成果は、2023年11月21日、ヨーロッパの科学誌「*Chemistry - A European Journal*」に掲載されました。今後、本手法を用いた(+)-rivularin Aの不斉全合成と類似天然物の全合成が期待されます。

### ◆研究者からのひとこと

苦節1年。ようやく本研究を形にすることができました。ご協力いただいた阿部先生をはじめとした先生方や支えてくれた家族にまずは深く感謝します。実際のチャート等が無く、全合成を達成したその時でさえも達成した実感はありませんでしたが、論文を形にするに際してふつふつと実感が湧いてきました。長く、時には苦しい時期もありましたが、最後には自前の根性と執念で全合成を達成できたことを嬉しく思います。



徳重大学院生



阿部講師



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

インドールの3位炭素原子と1位窒素原子が結合したインドール2量体（以下、C3-N1'ビスインドール）の合成法はこれまでいくつか報告がありましたが、基質適用範囲に限りがありました（過去の論文情報1を参照）。そのため、rivularin Aを含むC3-N1'ビスインドール構造を持つ天然物の全合成はいまだ達成できていませんでした。

#### <研究成果の内容>

これまでに当研究室では、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、3位がアンモニウム塩である2-ヒドロキシインドリン-3-トリエチルアミンブロマイド（以下、HITAB）が、他の極性転換型インドール試薬とは異なり、インドール3位と他の物質の窒素原子で結合を形成するという特徴的な反応性を持つことを確認しました（過去の論文情報2を参照）。そこで我々は、HITABをインドリンと反応させればこれまで合成の難しかったC3-N1'ビスインドールも合成できるのではないかと考え、検討を行いました。すると、HITABの3位とインドリンの1位が選択的に反応し、更に脱水<sup>(7)</sup>、酸化<sup>(8)</sup>、1位置換基の除去を行うことでC3-N1'ビスインドールを合成することに成功しました。

本手法は、目的物となるまでに3段階の反応を経るものの、これまで以上に様々なビスインドールの合成が可能です。次に我々は本手法を用いれば40年間未達成であった天然物(±)-rivularin Aの全合成を達成できるのではないかと考え、検討を行いました。様々な検討を行った結果、予め3つの臭素を導入したC3-N1'ビスインドールを合成し、これを更に臭素化することによって目的とする(±)-rivularin Aの初全合成を達成しました。

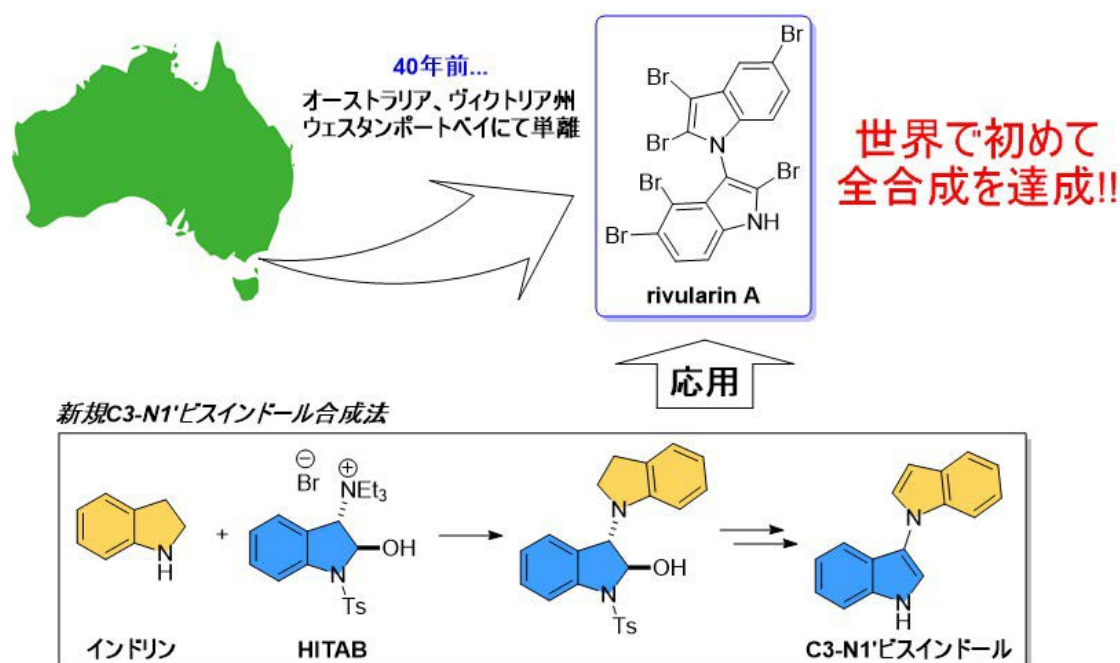


図 (±)-Rivularin A の初全合成



## PRESS RELEASE

### <社会的な意義>

今回、我々が発見した C3-N1'ビスインドール合成法によって、オーダーメイドなビスインドールの合成を図ることができます。また、rivularin A の毒性を生かした抗がん剤等の新規医薬品の開発が期待できます。さらに、C3-N1'ビスインドール合成法を用いれば、他の C3-N1'ビスインドール構造を持つ天然物の全合成も期待できます。

### ■論文情報等

論文名：On Demand Synthesis of C3-N1' Bisindoles by a Formal Umpolung Strategy: First Total Synthesis of (±)-Rivularin A

掲載誌：Chemistry – A European Journal

著者：Keisuke Tokushige, Takumi Abe

DOI：10.1002/chem.202302963

URL：<https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.202302963>

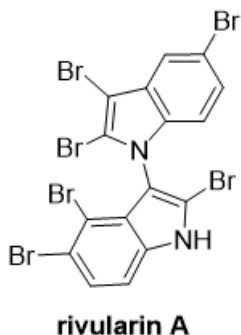
### ■研究資金

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) (+)-rivularin A

オーストラリアのヴィクトリア州、ウェスタンポートベイにて採取された青緑藻類 *Rivularia forma* より単離された。C3-N1'ビスインドールを骨格とする天然物であり、軸不斉を有することが報告されている。

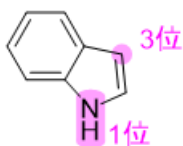


(2) インドール

ベンゼン環とピロール環が 2 つの炭素原子を共有して隣り合った構造を持つ芳香族複素環化合物をインドールという。人体を構成するアミノ酸の一種であるトリプトファンに含まれている。



## PRESS RELEASE



### (3) 軸不斉

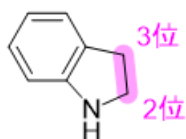
不斉炭素がないにも関わらず、キラリティー軸を有するために光学活性体となる面白い現象である。この場合、インドール-インドールの C3-N1'結合の回転が立体障害などにより制限されるために置換基の空間的配置が固定されることで軸不斉となる。

### (4) 極性転換

化合物が局所的に持つ電子的な性質を置換基等の効果によって反転させ、負電荷を正電荷に、正電荷を負電荷にすること。

### (5) インドリン

2, 3位の炭素原子に水素原子が付加したインドールをインドリンという。インドリンはインドールと比べ、塩基としての性質が高いことが分かっている。



### (6) 全合成

標的化合物（今回の場合、天然物）を可能な限り単純な物質から、化学反応を駆使して合成することを全合成という。

### (7) 脱水反応

特定の分子から1分子以上の水（H<sub>2</sub>O）を除く反応。

### (8) 酸化反応

酸素の結合や水素の除去によって電子を奪う反応。



## PRESS RELEASE

### ■過去の論文情報 1

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 : 10.3390/chemistry5010033

URL : <https://www.mdpi.com/2624-8549/5/1/33>

### ■過去の論文情報 2

論文名 : 2-Hydroxyindoline-3-triethylammonium Bromide: A Reagent for Formal C3-Electrophilic Reactions of Indoles

掲載誌 : *Organic Letters*

著者 : Takumi Abe, Takuro Suzuki, Masahiro Anada, Shigeki Matsunaga, Koji Yamada

DOI : 10.1021/acs.orglett.7b01940

URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.7b01940>

<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



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。