



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 6 年 6 月 7 日
岡 山 大 学

**反応溶液の濃度や温度の変化のみで
異なる 2 つの生成物を選択的に得ることに成功！
～医薬品の骨格となる生成物を低環境負荷で合成可能に～**

◆発表のポイント

- ・これまで、アジド化合物と有機金属試薬を用いた反応では、トリアゼン誘導体⁽¹⁾を与えることが知られており、近年では、基質の選択や触媒の添加によって 2 級アミンを得る方法が報告されてきました。
- ・アジド基⁽²⁾とヘミアミナル構造を併せ持つ新規アジドインドリン誘導体「AZIHY」を開発し、Grignard 試薬⁽³⁾との反応を行いました。
- ・AZIHY を Grignard 試薬と反応させる際、反応溶液の濃度や温度といった条件が変化すると、それぞれで優先して得られる生成物も異なることを見出しました。
- ・今後、AZIHY を利用した反応開拓や、生理活性物質の合成へと応用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）精密有機合成化学分野の山城寿樹大学院生（研究当時。同博士課程修了。現・北海道医療大学薬学部助教）、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、アジドインドリンとヘミアミナルの両方の性質を併せ持つ新規アジドインドリン誘導体「AZIHY」を開発し、AZIHY と Grignard 試薬を用いた反応において、反応条件の変化による生成物の作り分けに成功しました。本手法は、金属触媒や特殊な反応剤を必要とせず、反応溶液の濃度や温度の変化のみで異なる生成物を得ることが可能な環境負荷の低い手法です。

本研究成果は、2024 年 5 月 30 日、イギリスの科学誌「*Chemical Communications*」に掲載されました。これにより得られる 3-アミノインドリン誘導体および 2'-アミノアリアル酢酸誘導体は、いずれも生理活性物質の骨格であることから、今後の医薬品開発への応用が期待されます。

◆研究者からのひとこと

アジドインドリン誘導体の新たな 1 ページをようやく世に送り出すことができました。紆余曲折ありましたが、アジド基とヘミアミナル構造が手を取り合って、インドール⁽⁴⁾の枠組みを壊しながら独自の道を歩み始めたことは大変喜ばしい思いです。

これからも、アジド基とともに「合成は爆発」の気持ちで、本心に爆発はしないよう心がけつつ進んでいければと思います。



山城博士

（現・北海道医療
大学助教）



阿部講師

PRESS RELEASE

■発表内容

＜現状＞

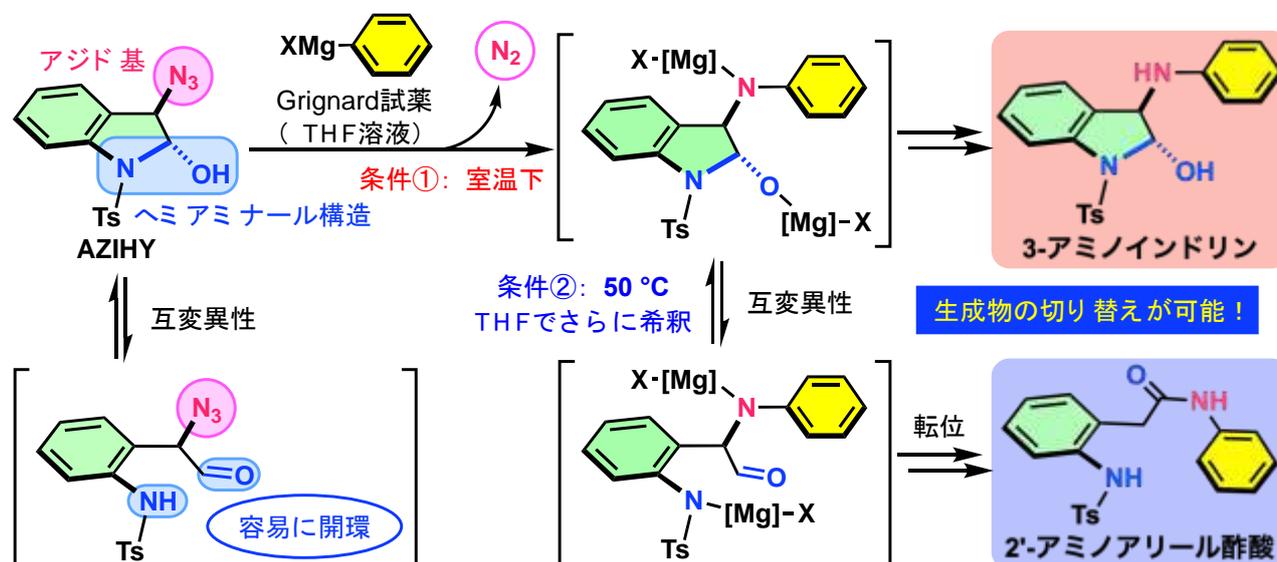
インドールは、窒素原子を含む環状の分子骨格であり、医薬品や天然物の代表的な骨格です。また、2'-アミノアリアル酢酸は、解熱鎮痛薬であるジクロフェナクに代表される生理活性物質の骨格です。いずれも、その合成方法について世界中で活発に研究されていますが、同じ基質からこれらの誘導体を作り分ける手法に関して、現在まで研究報告はありませんでした。

＜研究成果の内容＞

本研究で開発した AZIHY (2-ヒドロキシ-3-アジドインドリン) は、反応性に富むアジド基とヘミアミナル構造を持ち、アジド基に起因する多様な反応性と、ヘミアミナル構造の互変異性⁽⁵⁾による開環を利用して、インドール誘導体のみならず、幅広い誘導体の合成素子となることが期待される試薬です。近年、アジド化合物と有機亜鉛試薬を鉄触媒存在下反応させることで、2級アミンを得る反応が報告されました。このことから、アジド基を持つ AZIHY で同様の反応が進行し、さらに互変異性による開環を伴ったならば、2級アミンや予期せぬ新たな誘導体を与えるのではないかと考えました。そこで、私たちはまず、一般的な有機金属試薬である Grignard 試薬を用いて反応を行いました。

種々検討した結果、粉状の AZIHY 試薬へ Grignard 試薬のテトラヒドロフラン (THF) 溶液を室温条件下で加えて反応させると、期待した2級アミンに相当する3-アミノインドリン誘導体の生成が優先しました。一方で、AZIHY 試薬を THF に溶解させ、ここへ Grignard 試薬を加え 50 °C に加熱して反応させると、インドリン⁽⁶⁾が開環してアジド基由来の窒素原子が転位した2'-アミノアリアル酢酸誘導体が優先して生成することがわかりました。これにより、AZIHY 試薬と Grignard 試薬の組み合わせはそのままに、触媒などの特殊な反応剤を加えることなく、原料の希釈の程度と、反応の温度によって生成物の選択性を切り替えることに成功しました。

図 AZIHY 試薬と Grignard 試薬による反応の条件と生成物





PRESS RELEASE

<社会的な意義>

今回、我々が開発したアジドインドリン誘導体 AZIHY によって、同じ試薬の組み合わせから幅広い誘導体を得ることが可能となります。条件の選択によって化合物の作り分けができることから、環境負荷の低い手法です。さらに、本手法によって合成できる化合物は、いずれも天然物や医薬品の骨格となる重要な構造をもつため、全合成や新薬開発への応用が期待されます。

■論文情報

論文名： Switchable Synthesis of 3-Aminoindolines and 2'-Aminoarylacetic Acids Using Grignard Reagents and 3-Azido-2-hydroxyindolines

掲載誌： *Chemical Communications*

著者： Toshiki Yamashiro, Takumi Abe

DOI： <https://doi.org/10.1039/D4CC01448K>

■研究資金

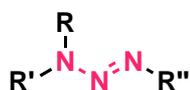
本研究は科学研究費補助金（22K06503）の支援を受けて実施しました。山城博士は「岡山大学科学技術イノベーション創出フェローシップ（略称：OU フェローシップ）タイプ B」、並びに日本薬学会会長井記念薬学研究奨励支援事業の採用者であり今後の活躍が期待されています。

■補足情報

用語解説：

(1) トリアゼン誘導体

窒素原子が 3 つ連なった構造を持つ誘導体です。アジド基と似ていますが、両端に置換基が結合しています。



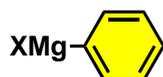
(2) アジド基

窒素原子が 3 つ連なった特徴的な構造を持つ官能基です。独特の反応性と爆発性で有名です。



(3) Grignard 試薬

Victor Grignard が発見した有機マグネシウムハロゲン化物であり、反応中では求核試薬、強塩基として作用します。Grignard は、この業績によって 1912 年のノーベル化学賞を受賞しています。





PRESS RELEASE

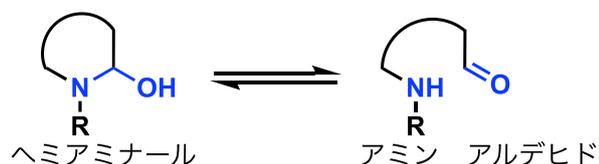
(4) インドール

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の芳香族化合物です。アミノ酸の一種であるトリプトファンをはじめ、数多くの天然物や医薬品に骨格として含まれています。



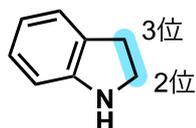
(5) 互変異性

分子構造中のある原子の相対的な位置が異なる異性体のうち、互いが容易に変換する現象をいいます。AZIHY においては、ヘミアミナール構造がアミンとアルデヒドに変換されることを指しています。



(6) インドリン

インドールの2位と3位の炭素原子に水素原子が付加した化合物です。インドールと同様に、数多くの天然物や医薬品に骨格として含まれています。



■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

DOI: <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

DOI: <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（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。

