



令和 7 年 4 月 22 日  
岡 山 大 学  
就 実 大 学

## 砂糖だけじゃない！？ヘミアミナールの環鎖互変異性

### ◆発表のポイント

- ・メチレンブルー<sup>(1)</sup>は従来、酸化還元指示薬<sup>(2,3)</sup>としてグルコースなどの検出に用いられてきました。
- ・筆者らはインドリンヘミアミナール<sup>(4,5)</sup>が環鎖互変異性<sup>(6)</sup>を有することを確認しており、鎖状互変異性体由来の生成物に関して研究を進めてきました。
- ・今回、温度と反応時に用いる気体を変更することのみでインドリンヘミアミナールから 2-アミノベンジル誘導体<sup>(7,8)</sup>および 2-アミノベンゾイル誘導体<sup>(9)</sup>の作り分けに成功しました。
- ・検討の過程においてメチレンブルーを用いた呈色試験により、インドリンヘミアミナールが還元性を持つことを明らかにしました。
- ・今後、メチレンブルーを用いたヘミアミナールの検出方法の確立、およびヘミアミナールの還元性を利用した反応開発が期待されます。

### ◆研究概要

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（薬）合成医薬品開発学分野の徳重慶祐（博士後期課程 3 年）、合成医薬品開発学分野小堀由翔（博士前期課程 1 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および就実大学薬学部薬学科基礎薬学部門薬品化学研究室の浅井彰太講師は、インドリンヘミアミナールを用いた 2-アミノベンジル誘導体および 2-アミノベンゾイル誘導体の作り分けに成功しました。本手法は塩基性条件下において、温度と反応時に用いる気体を変更することのみで達成されました。さらにこれら発見の過程においてインドリンヘミアミナールが還元性を有することをメチレンブルーによる呈色試験によって明らかにしました。

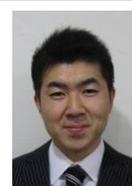
本研究成果はアメリカの化学誌、「*Journal of Organic Chemistry*」およびイギリスの化学誌、「*Organic & Biomolecular Chemistry*」に掲載されました。今後、メチレンブルーを用いたヘミアミナールの検出方法の確立、およびヘミアミナールの還元性を利用した反応開発が期待されます。

### ◆研究者からのひとこと

原料が消えたにもかかわらず、後処理後、元に戻ってしまった時、「そんなことある訳ない」と何度も確認した記憶があります。これが環鎖互変異性の可視化であったことを理解してからは砂糖で見られる性質と一括りにしてしまっていた現状を猛省しました。このような性質を有する化合物はまだまだ隠れているかもしれません。ひょっとしたらあなたのすぐそばにも？  
(徳重)



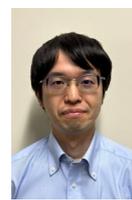
徳重大学院生



阿部講師



小堀大学院生



浅井講師



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### ＜現状＞

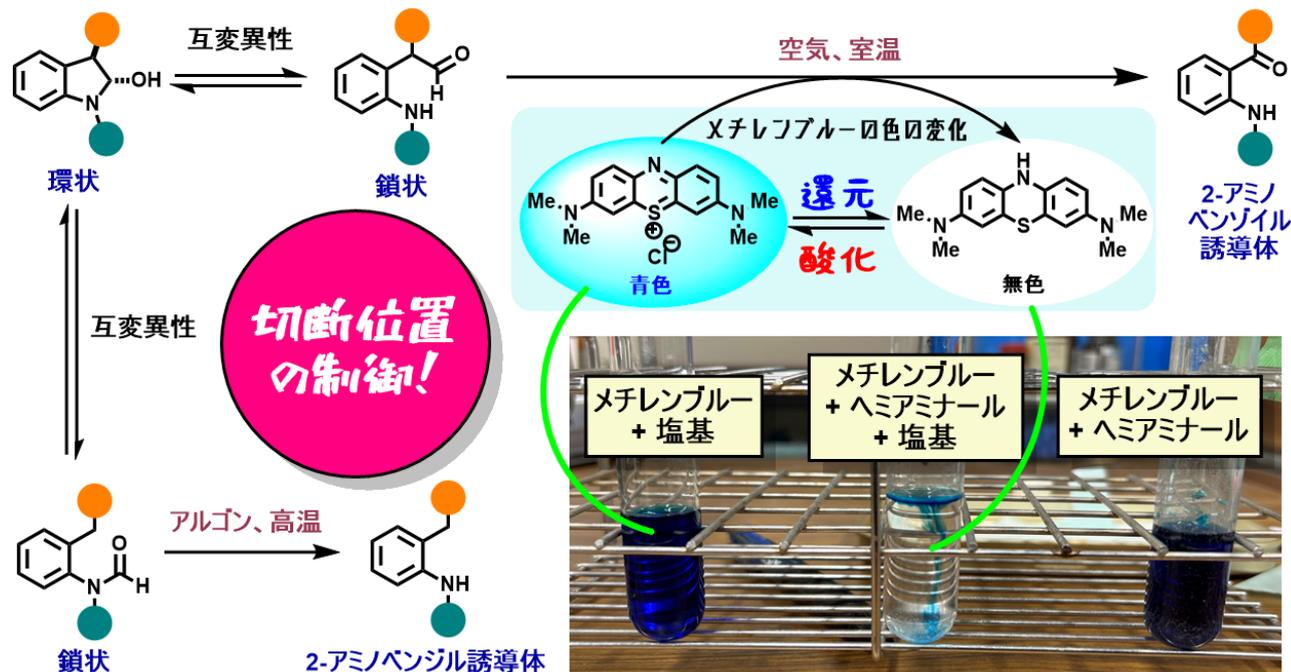
ヘミアミナールの環鎖互変異性はこれまでに幾つかの報告例がありましたが、全ての例において反応機構の解析実験から、間接的に証明するのみであり、直接的な確認には至っていませんでした。一方で、同様に環鎖互変異性を有するヘミアセタール<sup>(10)</sup>は鎖状互変異性体の還元性を利用したメチレンブルーの色の変化を確認試験に用いてきました。また、2-アミノベンゾイル誘導体はその合成手法として直接的な導入法は少なく、誘導体の導入後、還元によって得ることからその基質適用範囲に制限がありました。さらに、2-アミノベンジル誘導体も直接的な導入法は報告例があるものの、極性転換<sup>(11)</sup>を介する手法が最も一般的でした。

#### ＜研究成果の内容＞

これまでに当研究室ではインドリンヘミアミナールを用いた反応について研究を進めてきました。その過程でインドリンヘミアミナールが環鎖互変異性を有することを実験結果から間接的に証明しましたが、鎖状互変異性体の直接的な確認には至っていませんでした。そこで、同様に環鎖互変異性を持つヘミアセタールの検出方法を用いれば鎖状互変異性体を直接的に確認できるのではないかと考えました。特にメチレンブルーを用いた呈色試験は鎖状互変異性体のみで見られる還元性を利用することから鎖状互変異性体が生成している証明になり得ます。そこでインドリンヘミアミナールの溶液にメチレンブルーおよび塩基を加えたところ、グルコースと同様に青色の消失が確認されました。この時、生成物を抽出し、解析を行ったところ、2-アミノベンゾイル誘導体が生成していることが分かりました。そこで、2-アミノベンゾイル誘導体の収率向上を図るべく反応条件を検討したところ、高温、アルゴン<sup>(12)</sup>下にて2-アミノベンジル誘導体の作り分けに成功しました。本手法について解析を進めたところ、条件の変更のみで環状構造の切断位置を制御できていることが分かりました。さらなる検討の結果、これら手法がさまざまなインドリンヘミアミナールに適用可能な反応であることを明らかにしました。また、それぞれの誘導体から天然物骨格の構築にも成功しています。

**PRESS RELEASE**

図 ヘミアミナル生成物の作り分けとメチレンブルーの色の変化


**<社会的な意義>**

一つの原料を出発物質としてさまざまな化合物を作り分ける手法は資源の少ない日本にとって重宝される手法であり、工業的に化合物を作る観点でも複数の設備を一つにまとめることができるため重要であると言えます。また、メチレンブルーを用いた手法がヘミアミナルの同定に利用されることが期待されます。さらに、ヘミアミナルの還元性の発見は抗酸化剤としての利用のみならず、生体内での活性酸素を捕捉するため、細胞の癌化を防ぐ可能性があります。

**■論文情報等**

論文名 : Formal One Carbon Deletion of Indoline Hemiaminals under Tautomeric Control to Access 2-Aminobenzyl Compounds

掲載誌 : *Journal of Organic Chemistry* (2024), 89(14)

著者 : Keisuke Tokushige, Takumi Abe

DOI : <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00884>

論文名 : Indoline hemiaminals: a platform for accessing anthranilic acid derivatives through oxidative deformylation

掲載誌 : *Organic & Biomolecular Chemistry* (2024), 22

著者 : Keisuke Tokushige, Yuito Kobori, Shota Asai, Takumi Abe

DOI : <https://doi.org/10.1039/d4ob01218f>

**PRESS RELEASE****■補足情報**

本研究は科学研究費補助金（22K06503）および岡山大学次世代研究者挑戦的研究プログラム（OU-SPRING, JPMJSP2126）の支援を受けて実施しました。

**■補足情報**

## (1) メチレンブルー

メチレンブルーは青色の色素であり、メトヘモグロビン血症の治療薬にも用いられます。また、還元されることで青色が無色になる性質から酸化還元指示薬として用いられます。



## (2) 酸化

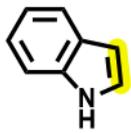
相手の電子を奪う現象を酸化と呼びます。

## (3) 還元

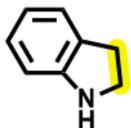
相手に電子を与える現象を還元と呼びます。

## (4) インドリン

ベンゼン環とピロール環が2つの炭素原子を介して結合している化合物をインドールと呼び、さらに2位、3位に水素原子が結合したものをインドリンと呼びます。



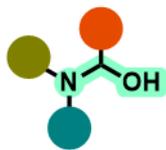
インドール



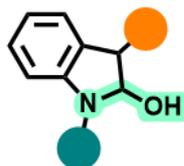
インドリン

## (5) ヘミアミナール

一つの炭素原子にヒドロキシ基および窒素原子が結合している構造を有する化合物群のことをヘミアミナールと呼びます。



ヘミアミナール



インドリンヘミアミナール

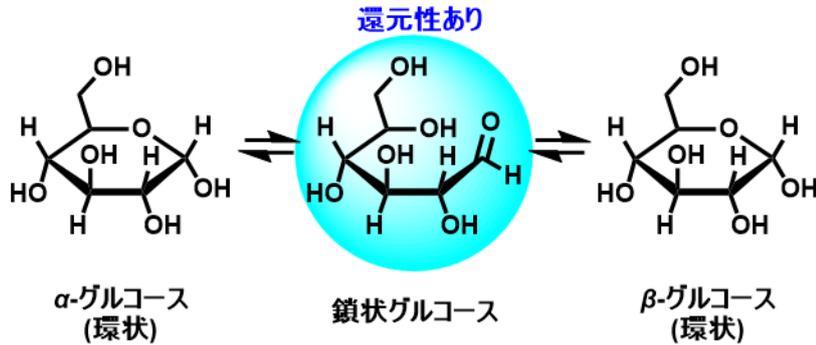
## (6) 環鎖互変異性

環状の化合物と鎖状の化合物で平衡状態にある性質を環鎖互変異性と呼びます。この性質を持つ化



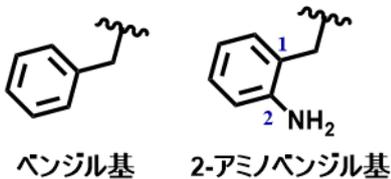
## PRESS RELEASE

化合物の代表としてグルコースなどの糖類が挙げられます。



### (7) 2-アミノベンジル誘導体

ベンゼン環に飽和な炭素原子が付いているものをベンジル基と呼び、この炭素原子の隣の位置に飽和な窒素原子が結合しているものを2-アミノベンジル基と呼びます。

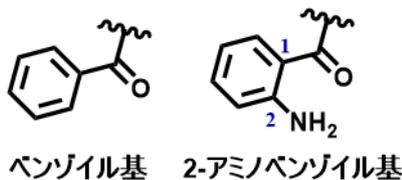


### (8) 誘導体

同一の骨格を持ちながら一部の水素原子が別の原子団に置き換わったものを誘導体と呼びます。

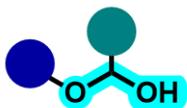
### (9) 2-アミノベンゾイル誘導体

ベンゼン環に酸素原子と2重結合を持つ炭素原子が付いているものをベンゾイル基と呼び、この炭素原子の隣の位置に飽和な窒素原子が結合しているものを2-アミノベンゾイル基と呼びます。



### (10) ヘミアセタール

1つの炭素原子にヒドロキシ基と酸素原子が結合した化合物群をヘミアセタールと呼びます。



ヘミアセタール

### (11) 極性転換

化合物が局所的に持つ電子的な性質を置換基など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を極性転換と呼びます。



## PRESS RELEASE

### (12) アルゴン

原子番号 18 番の気体。反応性が低いため有機化学ではしばしば反応中の気体として用いられます。

#### <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  
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。