

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	三代憲司
研究機関名	金沢大学
所属部署名	新学術創成研究機構
役職名	准教授
研究課題名	酸性官能基の水中での修飾技術を鍵とする生命科学研究
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究では、既存の手法では困難な、水中での酸性官能基修飾法の開発を行っている。本年度はアミノシクロブテンジオンを用いて、光照射のタイミングで酸性官能基を修飾する化学反応の開発を行った。検討の結果、アミノシクロブテンジオンと酸性官能基をもつ化合物からアシロキシブテノライドを高収率で得る条件を確立した。反応は有機溶媒中、および、有機溶媒/水溶液混合溶媒系で行うことができた。

有機溶媒単独で反応を行う場合、多くの溶媒中で反応を行うことが可能であったが、低極性溶媒中で比較的良好な結果が得られた。有機溶媒/水溶液混合溶媒中で反応を行う場合、有機溶媒として 1,4-ジオキサンを、水溶液として弱酸性の HEPES 緩衝液を用いた場合に良好な収率でアシロキシブテノライドが得られた。また、水溶液としてリン酸緩衝液を用いた場合は殆ど反応が進行せず、HEPES 緩衝液を用いた場合でも中性、塩基性の条件では収率が低下するなど、溶媒が反応効率に大きく影響することが分かった。

また、カルボン酸以外にも、カルボン酸と類似した pKa 値をもつ、リン酸誘導体、フェノール誘導体、テトラゾール等に対してもアミノシクロブテンジオンは類似した反応性を示し、対応するブテノライド化合物を生成することが分かった。

DFT 計算により反応メカニズムの考察を行った結果、アミノシクロブテンジオンから生じるビスケテン中間体が酸性官能基をもつ基質と反応する妥当な遷移状態構造を求めることができた。水分子が同様のメカニズムで反応する場合、活性化エネルギーが非常に高くなることも DFT 計算から示唆されており、このために水共存下の条件においても水分子による副反応が起こりづらいと考えられる。

以上の成果を国際誌 Organic Letters にて報告した。

また、光を使用しない条件でカルボキシ基を選択的に修飾する新規反応剤も開発し、多様な官能基をもつペプチド中のカルボキシ基選択的な修飾にも成功した。