

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 横田 格 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 :	800 千円
研究代表者 : 谷本 裕樹	所属 : 学術研究部薬学・和漢系	職位 : 准教授
研究題目 : 精密なモダリティの集積と結合切断による放出を可能にする高次クリック法の確立		

研究概要

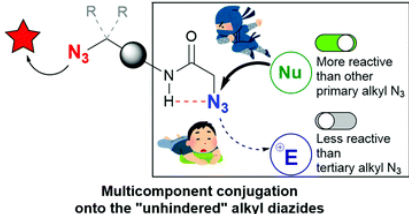
分子内水素結合により選択的な分子連結が期待できるアジド(N_3)基ユニットの α -アジド第2級アミド(α -ASA)構造を活用し、位置選択的な分子連結、ならびに位置選択的な結合切断による分子機能の分離・放出の両方を実現するクリックケミストリーを確立する。具体的には、我々は嵩高い置換基による物理遮蔽を必要としない、水素結合にて N_3 基の高い反応性をコントロールするクリック戦略を立案し、 α -ASA(α -アジド第2級アミド)構造に着目し、さらに切断容易な N-O (窒素-酸素)結合を持つアミド構造、すなわちヒドロキサム酸とすることで、選択的な分子連結だけでなく結合切断による分子放出の実現を期待した。

成果要約

年度初頭において、我々は水素結合相互作用のない単純アジド分子と非分離性 α -ASA との競合実験において、 α -ASA が完全な選択性でクリック反応することを確認し、アジド基を2つもつジアジドハブ分子での自在分子集積を実践した (*Org. Chem. Front.* 2021, 8, 5793)。そこで、切断性を付与したヒドロキサム酸でも同様のことが起こるかどうかを確認すべく、まずは単純アルキルアジドとヒドロキサム酸との比較を行った。その結果、目的とするヒドロキサム酸とのクリック生成物のみが得られたことから、予想通り、完全な選択性でクリック反応を進行させることができた。しかし、その収率が極めて低かったこと、そしてヒドロキサム酸類の合成が、予想以上に困難で、今後の応用に資する適用基質の拡大に難があることが明らかとなった。

そこで、当初計画していた N-O の切断ではなく、N-N 結合の切断による切断性付与、すなわち、ヒドラジドを利用した選択性と切断性の実現に切り替えることとした。ヒドラジド分子はヒドロキサム酸よりも文献上で広範囲の分子合成が既知であり、応用として望ましい。実際に、同上の競合的クリック反応による選択性を確認したところ、traceless 型の Staudinger ligation ではやはり低収率ではあったが、選択性は完全であった。そこで非 traceless 型 ligation を行ったところ、若干の選択性低下は見られたものの、良好な収率と選択性で、ヒドラジン型 α -ASA 優先的なクリック反応の進行を見出した。

この結果を踏まえ、多成分の集積化に資する、蛍光分子ハブを設計し、応用のためのモデル検討のための分子合成を行った。その分子合成の検討において、合成したヒドラジド分子に対するアジド基の導入の際、N-N 結合が切断された副生成物が得られた。この予想外の結果は、蛍光発光基を導入した本分子においては想定していなかった温和な手法で、目的としていた N-N 結合の切断が実現できることを示唆するもので、有用な機能としての展開を可能にする重要な発見である。現在、ジアジドハブ分子の合成をすすめており、今後分子プローブモデルとしての多成分集積と結合切断へと展開予定である。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】 Koshiro Maegawa, *Hiroki Tanimoto, Seiji Onishi, Takenori Tomohiro, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, “Taming the Reactivity of Alkyl Azides by Intramolecular Hydrogen Bonding: Site-Selective Conjugation of Unhindered Diazides”, <i>Org. Chem. Front.</i> 2021, <i>8</i>, 5793–5803. (DOI: 10.1039/D1Q001088C). Preprint deposited to ChemRxiv (DOI: 10.33774/chemrxiv-2021-mcmcq) プレスリリース (富山大学・奈良先端科学技術大学院大学, Aug/25/2021)</p>  <p>Multicomponent conjugation onto the “unhindered” alkyl diazides</p> <p>【学会発表】 (1) 【依頼講演】○<u>谷本裕樹</u>, 前川幸志朗, 谷澤宏大, 足立遼, 友廣岳則, 第70回高分子討論会, オンライン, 2021年9月06-08日(Presentation on Sep/06), S4. 未来を担う元素ブロック材料の創出 2) 元素ブロックの高分子化, 講演番号: 1D09, “元素ブロックの高分子化にむけた有機アジドの自在利用法”</p>		
<p>経費の 執行状況</p>	<p>区 分</p> <p>【物品費】 アスワン 4-1658-02 融点測定器 DTM-02 日本フリーザー バイオフィューザー 513L GS-5210HC 実験試薬・溶媒 シリカゲル PTLC ガラス器具 実験環境整備用器具 エバポレーターアダプター ニチペット EX PlusII</p> <p>【旅費】 該当なし</p> <p>【謝金】 該当なし</p> <p>【その他】 廃試薬等処理 エバポレーター移設費 ガラス器具修理</p> <p style="text-align: right;">合計</p>	<p>執行額 (円)</p> <p>120,000 215,600 26,092 39,600 91,050 192,818 9,405 19,250</p> <p>37,840 46,090 2,255</p> <p>800,000円</p>	<p>備 考</p> <p>備品 備品</p>