

令和5年11月1日発行(毎月1回1日発行) 通巻870号 昭和15年4月18日第3種郵便物認可 CODEN:KAKYAU ISSN 0451-1964

C H E M I S T R Y

化学

NOVEMBER
2023
Vol. 78

11

研究物語 ● Research story

ラジカルが拓く 未踏の化学反応

解説 ● Research article

ナノ粒子をより安全に
設計するための新手法

解説 ● Research article

大気圧プラズマを用いた
植物のゲノム編集



イソインドールが分子と分子をつなぐ！

—オルトフタルアルデヒド法の新展開

Sano Shigeki
佐野 茂樹

Keyword

複素環化合物(heterocyclic compound), オルトフタルアルデヒド(*ortho*-phthalaldehyde), イソインドール(isoindole), イソインドリン(isoindoline), 生体共役反応(bioconjugation), 架橋反応(cross-linking reaction)

ベンゼンとピロールが縮合したインドールは身近な複素環化合物の一つであり、必須アミノ酸トリプトファンや非ステロイド性抗炎症薬インドメタシンの部分構造として知られている。一方、インドールの異性体であるイソインドールはあまりなじみのない複素環化合物だが(図1)、1971年にRothが、オルトフタルアルデヒド(OPA)と α -アミノ酸、2-メルカプトエタノールの3成分を塩基性条件下に混合すると、1位にアルキルチオ基の置換した1-チオイソインドールがワンポットで生成することを報告した(図2)¹⁾。

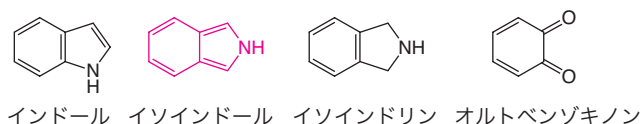


図1 イソインドールと関連化合物

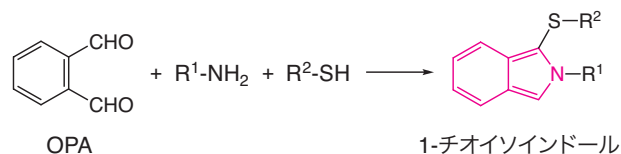


図2 OPA法による1-チオイソインドールの合成

1-チオイソインドールは蛍光化合物(極大励起波長: 340 nm, 極大蛍光波長: 455 nm)であったことから、図2の3成分縮合反応はオルトフタルアルデヒド法(OPA法)と呼ばれ、 α -アミノ酸などの第一級アミン類の高感度分析法として汎用されるようになった。OPA自身は蛍光を示さないため、蛍光分析にはうってつけの試薬である。しかし、OPA法で得られる1-チオイソインドールは一般に不安定であり、OPA法による第一級アミンの蛍光分析には迅速な実験操作が求められる。インドールとイソインドールはどちらも10 π 電子系の含窒素芳香族複素環化合物であるにもかかわらず安定性が大きく異なるのは、イソインドールのオルトキノイド構造(オルトベンゾキノンに類似の構造)が要因の一つとされている²⁾。

筆者らは立体効果や電子効果を活用し、OPA法による安定なイソインドール誘導体の合成に取り組んでいるが^{3,4)}、ここでは近年、活発に研究が進められているイソインドールを介した分子と分子の架橋反応に着目し、OPA法の新展開につ

いて紹介したい。

システインとリシンをイソインドールでつなぐ

生体分子どうし、あるいは生体分子と非生体分子を共有結合でつなぐ新しい生体共役反応へのニーズが高まるなか、2019年にLiらのグループとPerrinらのグループは、システインとリシンを含む無保護ペプチドを塩基性の緩衝液中でOPAと混合したとき図2と同様の3成分縮合反応が進行し、イソインドールを介してシステイン側鎖とリシン側鎖が分子内で架橋された環状ペプチドが効率よく合成できることを報告した^{5,6)}。すなわち、同一直鎖状ペプチド内のシステインとリシンに由来するチオールと第一級アミンがOPAと反応すれば環状ペプチドが生成し、そして同一環状ペプチド内のシステインとリシンであれば二環状ペプチドが生成する。いずれの場合も反応は迅速に進行して、pH 7.4以上の塩基性条件では副反応がほとんど起こらない(図3)。

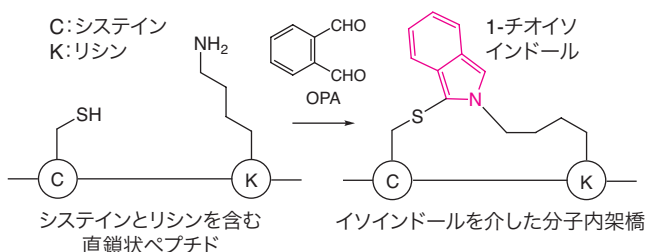


図3 システインとリシンをイソインドールでつなぐ

イソインドールの不安定性が懸念されるが、分子量の大きなペプチドが近傍に位置することで立体保護効果が働き、安定性が高まったと考えられる。イソインドールを介してペプチド鎖をつなぐ図3の反応は、保護基を用いることなく緩衝溶液中にOPAを加えるだけで高収率かつ高選択的に進行することから、Perrinらはクリックケミストリーになぞらえて「フリックケミストリー(蛍光イソインドール架橋化学: fluorescent isoindole crosslink chemistry)」と名づけた。

一方Liらは、OPA法でのグアニジン添加によって反応が促進される効果を見いだした。さらに、イソインドールを介したペプチドの分子内架橋反応を分子間架橋反応に拡張することにも成功した⁷⁾。反応中のグアニジンの役割については、グア

ニジンが OPA の一方のアルデヒドと可逆的に反応することで、OPA と第一級アミノ基のみが縮合する副反応の進行を抑制すると考察されている。

リシンとリシンをイソインドリンでつなぐ

OPA 法を用いてペプチドをつなぐ反応には、システインとリシンが必須なのだろうか？ この疑問への答えとして、Chen らはシステインに依存しない新たな架橋反応を開発した⁸⁾。すなわち、OPA はシステインがなくてもリシンとリシン、あるいはリシンと N-末端で容易に縮合し、イソインドリン環を形成する(図 4)。

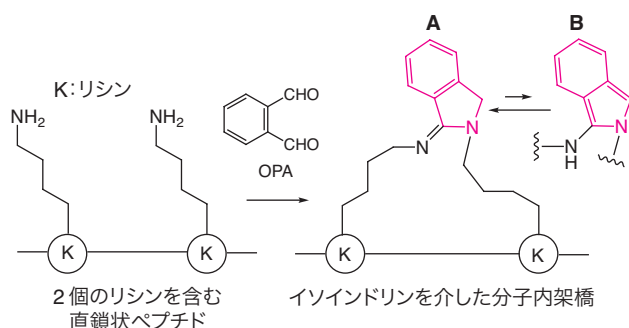


図 4 リシンとリシンをイソインドリンでつなぐ

イソインドリン-1-イミン(A)は1-アミノイソインドール(B)の互変異性体であり、反応性の高いBは電子不足な π 求電子剤(β -ニトロスチレン、マレイミドなど)との付加反応や Diels-Alder 反応を起こすことから、さらに構造を変えることもできる。Chen らは OPA 法を用いて異なるアミノ基どうしをつなぐ分子間架橋反応についても検討を加え、さまざまな α -アミノ酸やアリアルアミンの第一級アミノ基とリシンの ϵ -アミノ基のあいだにイソインドリン環を形成する架橋反応がヘテロ選択的に進行する(ϵ -アミノ基の窒素がイソインドリン環内に組み込まれる)ことを示した⁹⁾。

OPA 法による 1-チオイソインドールの合成経路は一般に図 5 (a) のように示され、反応機構に関する最近の速度論的研究においても支持されている¹⁰⁾。チオールが存在しない場合の OPA と 2 個のアミン成分の縮合反応では、ビスヘミアミナール(C)と第一級アミンの反応で生じたモノヘミアミナール(D)

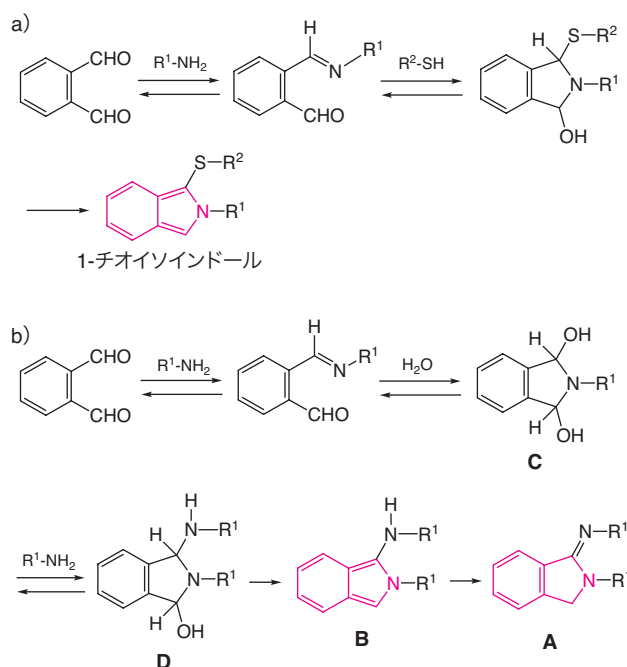


図 5 OPA 法により分子と分子をつなぐ反応の経路

a) OPA とチオール、アミンの 3 成分縮合反応。b) OPA と 2 個のアミンの 3 成分縮合反応。

を經由する図 5 (b) のような経路が想定されており、副反応を考慮するときわめて複雑でわかりづらい。しかし、この複雑さこそが分子と分子をつなぐ化学選択的な架橋反応を可能にする大きな要因であり、いかにして複雑な反応を制御するかが有機化学者の腕の見せ所といえる。

OPA 法に基づく研究としては、DNA に 1-アリアルチオイソインドール構造を導入する反応や¹¹⁾、リシンの側鎖を足がかりとした分子間架橋反応剤としてのジオルトアルデヒド(DOPA)類の開発なども報告されている¹²⁾。分析化学の領域に留まらず、分子と分子をつなぐ新たな生体共役反応を次つぎと生みだす OPA 法の周辺領域への波及効果は目覚ましく、今後の研究展開から目が離せない。

【徳島大学大学院医歯薬学研究部薬学域】

1) M. Roth, *Anal. Chem.*, **43**, 880 (1971). 2) R. Pino-Rios, M. Solà, *J. Phys. Chem. A*, **125**, 230 (2021). 3) M. Nakao, N. Nishikiori, A. Nakamura, M. Miyagi, N. Shibata, S. Kitaike, M. Fukui, H. Ito, S. Sano, *SynOpen*, **2**, 50 (2018). 4) M. Nakao, A. Nakamura, T. Takesue, S. Kitaike, H. Ito, S. Sano, *SynOpen*, **7**, 394 (2023). 5) Y. Zhang, Q. Zhang, C. T. T. Wong, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 12274 (2019). 6) M. Todorovic, K. D. Schwab, J. Zeisler, C. Zhang, F. Bénard, D. M. Perrin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 14120 (2019). 7) C. H. P. Cheung, T. H. Chong, T. Wei, H. Liu, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **62**, e202217150 (2023). 8) B. Li, L. Wang, X. Chen, X. Chu, H. Tang, J. Zhang, G. He, L. Li, G. Chen, *Nat. Commun.*, **13**, 311 (2022). 9) X. Chu, B. Li, H.-Y. Liu, X. Sun, X. Yang, G. He, C. Zhou, W. Xuan, S.-L. Liu, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **62**, e202212199 (2023). 10) G. Rovelli, K. R. Wilson, *J. Phys. Chem. B*, **127**, 3257 (2023). 11) Q. Nie, X. Fang, C. Liu, G. Zhang, X. Fan, Y. Li, Y. Li, *J. Org. Chem.*, **87**, 2551 (2022). 12) J.-H. Wang, Y.-L. Tang, Z. Gong, R. Jain, F. Xiao, Y. Zhou, D. Tan, Q. Li, N. Huang, S.-Q. Liu, K. Ye, C. Tang, M.-Q. Dong, X. Lei, *Nat. Commun.*, **13**, 1468 (2022).