

味覚受容体解析を指向した新規光反応性 diazirine 含有 aspartame および salicin の合成

生命分子化学講座 生態化学生物学研究室

櫻井 宗矩

【背景と目的】

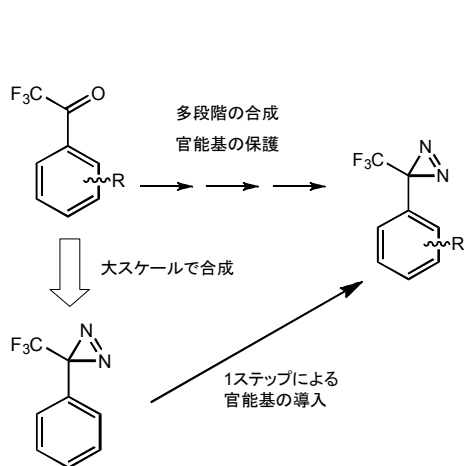
生理活性化合物の機能解析に利用される光アフィニティーラベルでは、光反応基として diazirine、azide、benzophenone がよく用いられる。中でも光反応が迅速でかつタンパク質への影響が少ない波長の光照射が可能なことから、diazirine が最も適している。一方で diazirine 合成は多段階を要し、官能基ごとの保護が必要で、合成の煩雑さがある。この問題解決に、最初に大スケールで diazirine 骨格を合成し、その後官能基を導入するという、post-functional 合成法が考案された。本研究ではこの方法を利用し甘味および苦味受容体リガンドである diazirinyl 基導入 aspartame、salicin の合成を目的とした。

【方法】

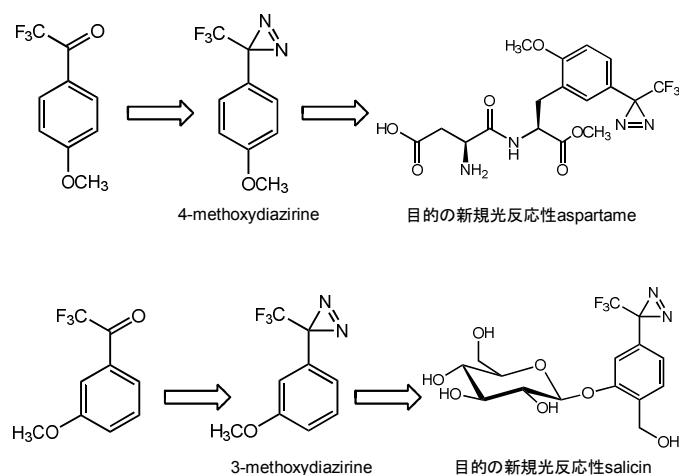
以前の aspartame 構造-活性相関研究で、芳香環 *p*-位に diazirinyl 基を導入したところ、甘味活性が低下した。それに対し *o*-位に OMe 基の入った誘導体の甘味活性は従来の aspartame と変わらなかった。以上の結果から、本研究では aspartame *m*-位 diazirinyl 基、*o*-位 OMe 基を持つ光反応性 aspartame の合成を検討した。また、配糖体である苦味化合物 salicin のグリコシド結合の *m*-位に diazirinyl 基をもった光反応性 salicin の合成も検討した。

【結果】

光反応性 aspartame の合成は出発原料である 4-methoxyacetophenone からその oxime、tosyl oxime、diaziridine を経て、大スケールでの 4-methoxydiazirine 合成に成功した。続いて post-functional 法による光反応性 phenylalanine の合成を検討した。3 位ホルミル化、還元、ブロモ化により 3-bromomethyl-4-methoxydiazirine を合成し、グリシン誘導体とのカップリングを -78°C 、キラル試薬シンコニジウムブロミドを用いて行いアミノ酸骨格を構築し、脱保護することで光反応性 L-phenylalanine を ee96% で不斉合成に成功した。その後メチル化、L-アスパラギン酸活性エステル誘導体とのペプチド結合後、脱保護することで目的の光反応性 aspartame の合成に成功した。またこの光反応性 aspartame は光照射による半減期が 1.3 分で、甘味検定により標品の aspartame よりは弱いが sucrose と同程度以上の甘味を示し、光アフィニティーラベルに有用な試薬であることが示唆された。光反応性 salicin は 3-methoxyacetophenone から大スケールで 3-methoxydiazirine を高収率で合成し、4 位を修飾して 4-formyl-3-hydroxydiazirine を合成した。この化合物と peracetyl- α -D-glucopyranosyl bromide を相間移動触媒 Bu_4NBr を用いて反応させることで glycosylation に成功した。その後 formyl 基を還元し脱アセチル化することで目的の光反応性 salicin の合成に成功した。またこの光反応性 salicin は光照射による半減期が 0.78 分で、標品の salicin と同程度の苦味を示し、光アフィニティーラベルに有用な試薬であることが示唆された。



(図-1) post-functional 法の概略



(図-2) post-functional 法による目的化合物の合成