

報道関係各位

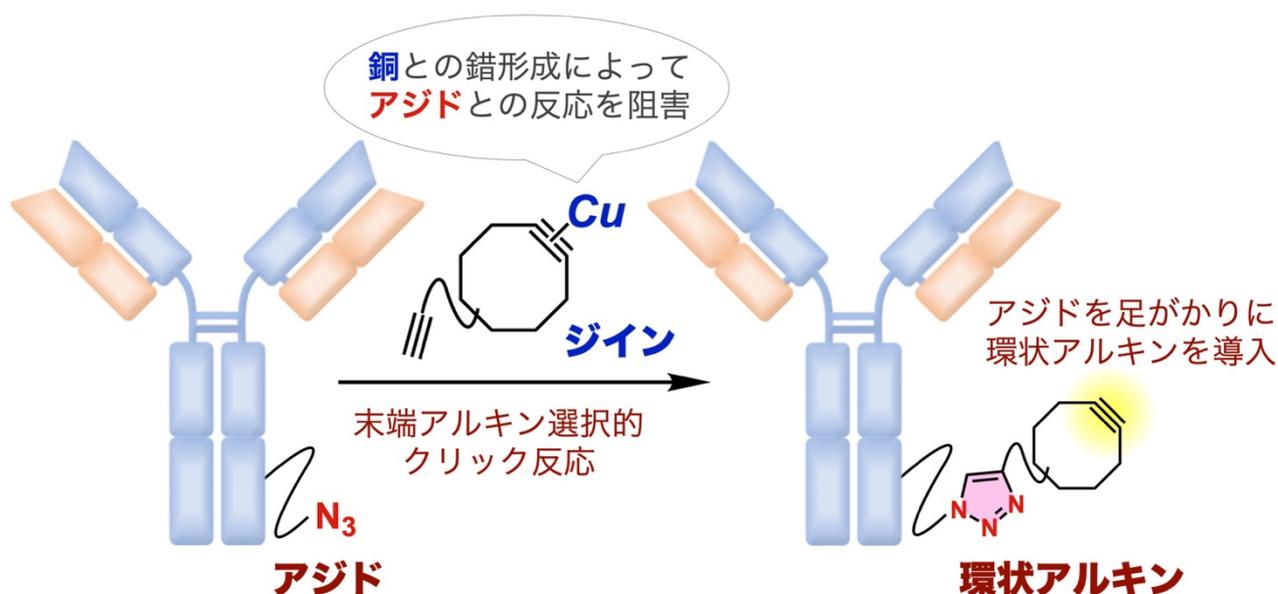
2019年3月7日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「 様々な機能性分子をクリック反応性転換を用いて簡便に合成する手法を開発 」 — 抗体の化学修飾などライフサイエンス・創薬研究領域への応用に期待 —

【ポイント】

- 高いクリック反応性¹を示す様々な機能性環状アルキン²の合成にはこれまで多大な労力がかかっていましたが、今回入手容易なアジド(N₃)基³を有する機能性分子から簡便に合成する手法を開発しました。
- 本手法により様々な蛍光性アジド化合物やアジド基を含む抗体などのタンパク質を、対応する環状アルキンに効率よく変換できました。
- 本手法は、様々な機能性分子の合成に応用できることから、ライフサイエンス・創薬や高分子化学といった広範な研究分野で役立つと期待されます。



【図1】アジド(N₃)基を足がかりにしたクリック反応性転換による機能性環状アルキンの合成

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生命有機化学分野の細谷孝充 教授、吉田優 准教授の研究グループは、理化学研究所 共同利用設備構築・利用促進ユニット 喜井勲 ユニットリーダーらと共同で、アジド(N_3)基を足がかりにしたクリック反応性転換により、簡便に機能性分子を合成できる新手法の開発に成功しました(図1)。この手法によって、入手容易なアジド(N_3)基を有する多彩な機能性分子を、対応する高いクリック反応性を示す機能性環状アルキンへと効率よく変換できます。実際に、様々な蛍光性アジドから、対応する蛍光性環状アルキン類を合成できました。さらに、本手法により、抗体などのタンパク質に導入したアジド部位を環状アルキン部位へと変換し、続く別のアジド化合物とのクリック反応により化学修飾できることも明らかにしました。本合成手法は、ライフサイエンス・創薬や高分子化学など、幅広い研究分野で役立つと期待されます。この研究は、文部科学省科学研究費補助金ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、2019年2月28日に、イギリスの王立化学会の化学専門誌 Chemical Communications のオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

アジドとアルキン(炭素-炭素三重結合を有する分子)とを共有結合でつなぐ手法は、最近著しい発展を遂げてきた「クリック反応」の代表的な反応の一つであり、有機化学分野だけでなく、ライフサイエンス・創薬・材料科学といった広範な研究分野で利用されています。とくに、高いクリック反応性を示す環状アルキン類は、アジドと混合するだけで効率的に反応することから重宝されています。しかし、機能性環状アルキンの合成は、いまだに古典的な求核剤と求電子剤との反応に頼っており、機能性環状アルキンの簡便合成法の開発が求められています。

【研究成果の概要】

本研究グループは、これまでの研究で見いだした、環状アルキンと銅塩との錯形成能を活用し、各種反応条件を最適化することで、末端アルキンおよび環状アルキン部位を併せ持ったジイン化合物を用いて、機能性アジドから機能性環状アルキンを効率的に合成することに成功しました。本手法により、様々な蛍光性アジドを、対応する蛍光性環状アルキンに変換できました。さらに、アジド基を有する抗体などのタンパク質に本手法を応用することで、対応する環状アルキンを調製し、それに対して別のアジド化合物を作用させてクリック反応を行うことで化学修飾できることも明らかにしました。

【研究成果の意義】

本変換は、高いクリック反応性を示す、所望の機能を有する環状アルキンを、入手・合成容易な機能性アジドからクリック反応によって合成できる信頼性の高い手法です。本手法は、様々な機能性分子の合成に応用できることから、広範な研究分野で役立つと期待されます。

【用語説明】

1. **クリック反応**:シートベルトを「カチッ」とつなげるように、2分子をつなぐための手法。水中・室温でも進行し、

2 分子を高選択的に、副生成物なく連結できるような反応が理想とされている。なかでも、アジドとアルキンとの反応が、このようなクリック反応の代表格として世界中で利用されている。

2. アルキン:炭素-炭素三重結合を有する化合物群の総称。クリック反応によってアジドなどと結合できることから、ライフサイエンスや材料科学などに関する研究で広く用いられている。とくに、通常は直線構造をとるアルキンが、八員環などの環状構造に含まれると折れ曲がり、アジドと混合するだけで反応するほどの高い反応性を示す。

3. アジド:窒素原子3つが直線状に並んだ官能基(アジド基)を有する化合物群の総称。クリック反応によってアルキンなどと結合できることから、蛍光を発する部位も併せ持った多彩な蛍光性アジドが市販されており、ライフサイエンス・創薬や材料科学などに関する研究で広く用いられている。

【論文情報】

掲載誌:Chemical Communications

論文タイトル:A facile preparation of functional cycloalkynes *via* an azide-to-cycloalkyne switching approach

<http://dx.doi.org/10.1039/C9CC01113G>

【研究者プロフィール】

細谷 孝充(ホソヤ タカミツ) Hosoya Takamitsu

東京医科歯科大学 学生体材料工学研究所
生命有機化学分野 教授

・研究領域

有機合成化学、ケミカルバイオロジー



吉田 優(ヨシダ スグル) Yoshida Suguru

東京医科歯科大学 学生体材料工学研究所
生命有機化学分野 准教授

・研究領域

有機合成化学、ケミカルバイオロジー



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 学生体材料工学研究所

生命有機化学分野 細谷 孝充(ホソヤ タカミツ)

吉田 優(ヨシダ スグル)

TEL:03-5280-8114 FAX:03-5280-8114

E-mail: thosoya.cb@tmd.ac.jp(細谷)、s-yoshida.cb@tmd.ac.jp(吉田)

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp