

令和6年4月4日

報道機関 各位

分子のマスクを外すと別の分子に！
クリック基から別のクリック基への位置選択的な直接変換に成功
-生体分子の多機能化や高分子材料への応用に期待-

■ ポイント

- ・分子と分子を簡便に連結できるアジド基（注1）は、医薬品や高分子材料の開発に広く利用されているが、反応のコントロールが難しく、様々な機能成分を分子に搭載することは困難であった。
- ・アジド保護法（注2）をアルキルアジド分子に適用したところ、特定のアジド基だけを保護（マスク）することができ、しかも分子マスクを外す際に、アジドとは異なる反応性の連結基であるジアゾ基（注3）へと変換されることを見出し、精密連結による分子の多機能化の拡張を実現した。
- ・生体機能分析ツールの多機能化や高機能性高分子材料への応用が期待される。

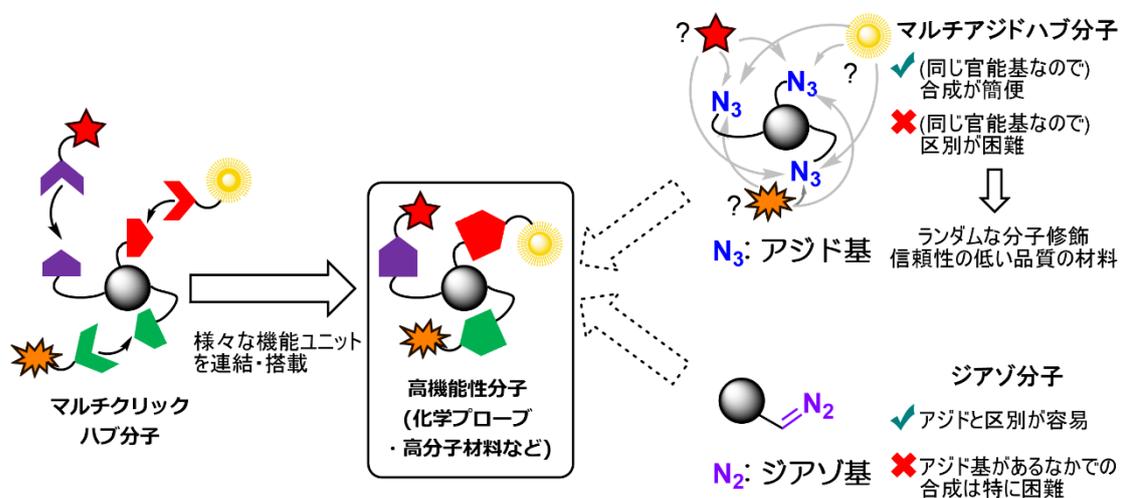
■ 概要

富山大学（学長：齋藤滋）学術研究部薬学・和漢系（生体認識化学研究室）の谷本裕樹准教授らの研究グループは、アジド保護法を利用した分子連結官能基の変換法を開発しました。本研究により、分子連結などの化学的性質がアジド基とは異なる性質を持つジアゾ基への変換が、アジド基から保護を経て直接行うことができることを見出し、二つのアジド基があっても片方だけに選択的に保護が進行し、ジアゾ基へと変換できることを明らかにしました。アジド基を正確に使い分けた分子連結による精密な分子機能化を可能にする本研究は、ライフサイエンスや高分子化学などの幅広い分野での応用と発展が期待されます。

この研究成果は、令和6年3月19日付けでアメリカ化学会誌 *Organic Letters* にオンライン公開されました。

■研究の背景

クリックケミストリー（注4）を利用した分子の連結による機能性材料の開発は世界中で広く進められています。その発展型として注目されているのが、1つの連結ハブ分子へと様々な機能性分子を集積させるマルチクリックハブ分子戦略です。この戦略は、ハブとなる分子に対して、その目的に応じて必要な機能分子を自在に集約させることでさまざまな多機能性分子材料を生み出せる汎用性の高い化学的手法であり、医薬創薬や高分子材料化学分野を中心に、薬の開発につながる化学プローブや高機能ポリマー素材の効率的な開発への応用が期待されています。



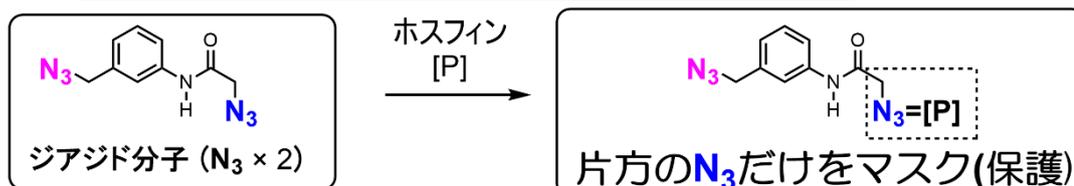
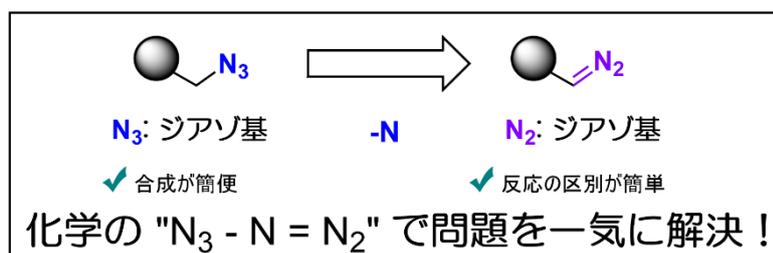
その中で、クリック反応による機能連結の簡便さを備えたアジド基(N₃)を複数持つ分子、すなわちマルチアジド分子が、様々な成分を集積し分子材料を簡便に合成できるハブ分子として注目されています。しかし、マルチアジドは合成が簡単である一方で、N₃の高い反応性はコントロールが困難で、複数のN₃基に対し分子が無秩序に連結されるという、製品の品質に対する信頼性に直結する大きな問題があります。

一方、窒素原子が一つ少ないジアゾ基(N₂)は、アジド基とは異なる科学的性質を持っており、アジド基と区別して分子連結できるほか、医薬品やポリマー材料の合成にも利用されるなど、アジド基と同じように重要な原子団(官能基)です。ところが、そのジアゾ基を準備するための方法は、アジド基と比べて非常に限定されています。特にN₃とN₂を両方備えた分子の合成例はさらに少ないため、これらの精密利用によって分子材料の機能化の道を拓くことは、今後の応用に向けて重要な意味を持っています。

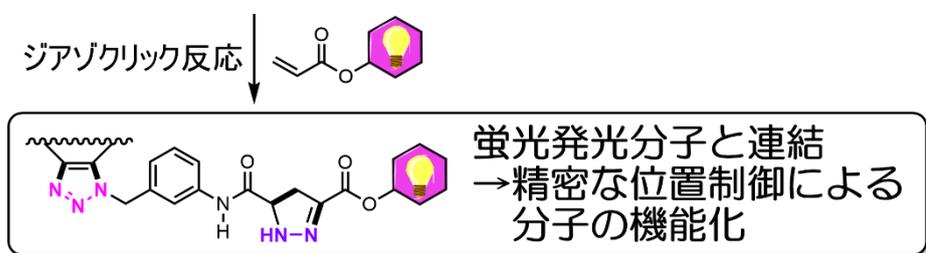
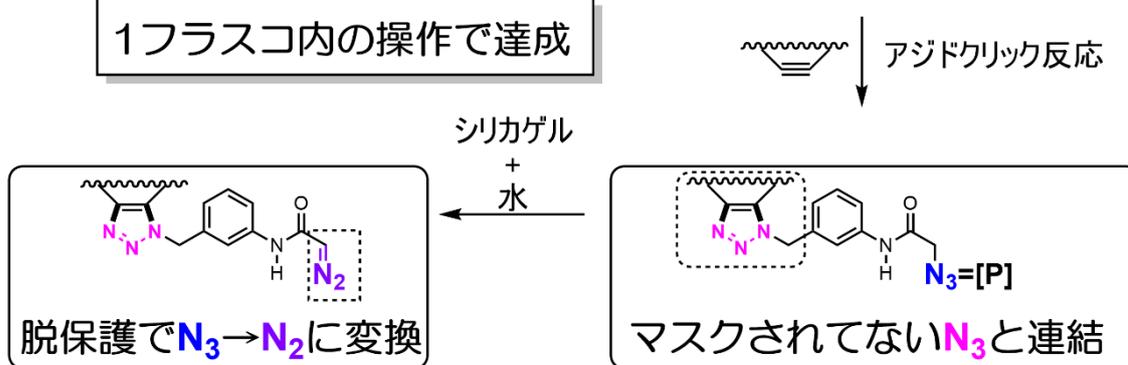
■研究の内容・成果

前述のアジド、ジアゾ双方の欠点を補う戦略として、導入が簡単なアジド基(N₃)からジアゾ基(N₂)へと直接変換させる、合成化学的な「N₃-N=N₂」戦略が近年登場し、本研究グループも以前にその戦略を用いた多成分連結法を見出しています。そのなかで今回、当グループが継続して行っている有機アジドの研究の中で、アルキルアジド化合物に対するアジド保護法を適用したところ、化合物の精製過程でアジドの保護が外れ、アジド(N₃)ではなくジアゾ(N₂)となって返ってくることを発見しました。

このアジドからジアゾへの変換は、アジド基を二つ持ったジアジド化合物においても、カルボニル基（注5）に隣接したアジド基が選択的に変換できるだけでなく、アジド保護法を利用することで、①二つあるアジド基のうちカルボニル基に隣り合った片方だけを保護；②保護されていないアジド基をクリック反応で分子連結に使用；③アジド保護基の除去でジアゾ基へ変換、という三つの変換を、全て一つのフラスコ内での実験操作で達成しました。こうして得られたジアゾ化合物はさらなる分子連結が可能であり、蛍光発光分子と連結させることで、精密に連結位置を制御した高度な分子機能化を達成しました。



1フラスコ内の操作で達成



■今後の展開

当グループはこれまでも複数のアジド基を自在に操り、多種の機能を搭載した分子の合成を実証しています。今回はそこにジアゾという新たな機能化素子加わることで、クリックケミストリーによるさらに多様な分子機能化を実現できるようにしてただけでなく、1つのフラスコ内で完結できる簡便な化学変換法としての今後の利活用が予想されます。また、本研究成果の応用によって、化学プローブといった分析ツール分子の高機能化による生体

システムならびに薬剤作用の仕組みの解明のほか、多彩な機能を備えた高分子材料の開発などへの展開が期待され、広範な研究領域に役立つと期待されます。

【用語解説】

(注1) アジド基：3つの窒素原子(N)で構成される天然に存在しない人工の原子団(官能基)。本プレスリリースでは簡便のため N_3 とも表している。速やかに反応して分子と分子を連結できることから、創薬、高分子など幅広い分野で利用されている。このアジド基を持つ有機化合物は有機アジドと呼ばれる。

(注2) アジド保護法：原子団(官能基)の反応性を抑えたり、意図しない反応や化学変換を回避したりする目的で、官能基にマスクをかけて反応しない不活性な形に変える手法を官能基の「保護法」という。本プレスリリースでは、2018年に東京医科歯科大学のグループによって見出された Amphos というホスフィン(有機リン化合物)を利用したアジド保護法を用いている。

(注3) ジアゾ基：2つの窒素原子(N)で構成される天然に一部存在する原子団(官能基)。本プレスリリースでは簡便のため N_2 とも表している。ベンゼンなどのジアゾ基は染料の合成原料としても知られるが、炭化水素のジアゾ基はエステル化などの分子変換や連結に用いられてきた。

(注4) クリックケミストリー：分子と分子を非常に簡便な条件で強固に繋ぎ止める化学的手法の総称。「クリック」とはパソコンでのクリックではなく、ボールペンにあるようなバネ止め機構でロックがかかる際の音を表しており、よく「シートベルトを”カチッ”と締める」イメージを例に説明される。アジドを含め、こうしたクリックケミストリーによる分子連結反応を「クリック反応」と呼ぶことも多い。2022年、Bertozzi, Sharpless, Meldalの三名が本研究の功績によりノーベル化学賞を受賞した(Sharpless教授は2001年に続き二度目)。

(注5) カルボニル基：炭素原子と酸素原子が不飽和結合でつながった構造($C=O$)。ケトン、アルデヒドのほか、エステルやアミド構造の構成要素の一つ。ジアゾ化合物の場合、カルボニル基が隣にあるジアゾ化合物は安定化合物として取り扱える。

【論文詳細】

論文名：

Amphos-Mediated Conversion of Alkyl Azides to Diazo Compounds and One-Pot Azide-Site Selective Transient Protection, Click Conjugation, and Deprotective Transformation (DOI: 10.1021/acs.orglett.4c00566)

著者：

谷本裕樹 (Hiroki Tanimoto), 足立遼 (Ryo Adachi), 谷澤宏大 (Kodai Tanisawa), 友廣岳則 (Takenori Tomohiro)

掲載誌：

Organic Letters

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部薬学・和漢系 生体認識化学研究室 准教授 谷本裕樹

TEL : 076-434-7518(直通) Email : tanimoto@pha.u-toyama.ac.jp

ウェブサイト : <http://www.pha.u-toyama.ac.jp/research/laboratory/anachem/>