

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15711

研究課題名(和文) 第三周期元素とアジドの特性を利用した切断可能リンカーの開発

研究課題名(英文) Development of cleavable linker using third-period elements and azides

研究代表者

西山 義剛(Nishiyama, Yoshitake)

名古屋大学・創薬科学研究科・助教

研究者番号：90755357

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：生命現象を化学的な観点から明らかにしようとする場合、適切な時に、適切な場所で切断されるリンカーがしばしば必要とされる。しかし、安定性と切断条件の穏和さを両立させることは難しく、より使いやすい理想的なリンカーの開発が望まれている。これに対して、本研究では、特徴的な性質を持つリンや硫黄などの第三周期元素に着目し、この位にアジド基を配置することで、多くの条件で安定な一方で、ホスフィンやチオールを作用させる穏和な条件にて選択的に解裂できるリンカーの開発に成功した。また、チオールと塩基を作用させた時には、アジド基を保ったまま第三周期元素を交換できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回開発した切断可能リンカーは、多くの条件では安定な一方で、穏和な条件では切断できることから、生物系も含めた幅広い状況で、適切な時に適切な場所で機能性分子を切断できることが期待される。このリンカーを用いて生命現象を化学的な観点から明らかにすることができれば、医学の発展に貢献できるものと考えられる。また、第三周期元素とアジドを組み合わせた新規化合物を取り扱う中で、今までに見られない置換反応を見いだすことができ、有機合成化学の領域からも興味深い地検を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Cleavable linkers, that is, spacers which can be broken at the appropriate time and place, have important roles in chemical biology. However, it is difficult to achieve both stability and mild cleavage conditions, and the development of an ideal linker that is easier to use is required. In this context, in this study, we focused on the third period elements such as phosphorus or sulfur, which have characteristic properties, and by introduction of the azido group at the position, we succeeded in development of a linker that can be selectively cleaved under mild conditions such as treatment of phosphines. We also found that the third period element can be replaced by treatment of a thiol and a base.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：第三周期元素 有機硫黄化合物 スルホンアミド 有機リン化合物 ホスフィン アジド 切断可能リンカー ケミカルバイオロジー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

ケミカルバイオロジーは、生体内分子の挙動や働きを有機化学的に解明・制御する学問であり、種々の目的に合わせた多彩な機能性分子が開発されてきている。そのなかでも、穏和な条件で切断可能なリンカーは、適切なタイミング、および適切な部位で所望の分子を放出できるため、医薬品開発、プロテオミクス解析、イメージング技術などの幅広い領域において、プローブ分子の部分構造として応用されている。

切断可能なリンカーには、(i) 安定性と、(ii) 切断条件の官能基共存性や生体直交性の2点が求められる。まず、(i) プローブ分子合成の過程において分解しないだけでなく、多くの求核性官能基を有する生体内分子の存在下にも安定であることが必要とされる。また、(ii) 生体内分子が有する官能基を含めた種々の官能基が反応しない特定の条件で切断されることが重要である。『安定で分解しやすい』という、一見相反する2条件を満たすことは、決して容易ではない。たとえば、酸で切断できるトリチル型リンカーは、ベンゼン環の電子状態により安定性および切断条件の穏和さを調整できるが、トレードオフの関係にあるこれらを同時に満たすことが難しい。このような課題があるために、性能の良い切断可能なリンカーは十分には開発されておらず、ケミカルバイオロジー研究における応用の幅が限定されているのが現状である。

### 2. 研究の目的

前節に述べた背景のもと、私は、第三周期元素の特異な性質に着目することで、理想的な切断可能なリンカーを開発できるのではないかと着想した。具体的には、 $\alpha$ 位にリン原子や硫黄原子を配置したアジドは、安定性が高い一方で、ホスフィンを作用させる条件で **Staudinger** 反応が特異的に進行し、生じたアミノ基がヘテロ原子を脱離させることで、選択的な解裂が進行すると期待した。ヘテロ原子として酸素原子を有する化合物も **Staudinger** 反応を用いて切断できるが、酸素の高い電子供与性のために、良い脱離基であるアジド基が酸条件や塩基性条件で容易に脱離してしまうことが知られている。これに対して、価数の高い第三周期元素を配置したアジド化合物では、ヘテロ原子上に非共有電子対がないためにアジド基の脱離が進行しやすく、安定性が高いと期待される。また、**Staudinger** 反応ののちには、スルフィン酸や亜ホスフィン酸の高い脱離能のために円滑に解裂が進行すると期待される。このように設計したリンカーは、理想的な切断可能リンカーとしての性質を有していると期待でき、ケミカルバイオロジー研究に応用できる実用的な切断可能リンカーを開発できると考えた。

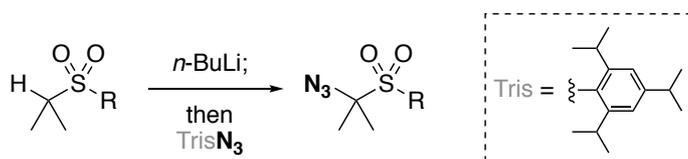
### 3. 研究の方法

$\alpha$ 位に第二周期元素を有するアジドは、グリコシル化剤である1-アジド糖のように反応性がある程度知られている一方で、 $\alpha$ 位に第三周期元素を有するアジドは、その反応性がほとんど明らかになっていない。そこで、 $\alpha$ 位に第三周期元素を配置したアジドを実際に合成し、その安定性とホスフィンに対する反応性を検討することを計画した。具体的には、まず、 $\alpha$ 位に第三周期元素を配置したアジドを種々合成する。これに対してホスフィンを作用させ、所望の切断反応が進行するかを検討する。次に、切断可能な構造を有する化合物に対して安定性の確認を行う。たとえば、酸性、塩基性、酸化などの条件や、種々の保護基の着脱の条件、縮合反応の条件などに付したときに、基質がどの程度回収されるかを検討する。

### 4. 研究成果

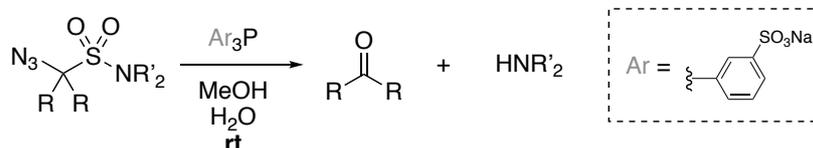
#### (1) $\alpha$ 位にスルホニル基を配置したアジドの合成

アジド基とスルホニル基を有する炭素原子上にさらに置換基を有する化合物は、今までにほとんど報告がなかったため、まず、合成法を探索した。その結果、 $\alpha$ 位に水素原子を有するスルホニル化合物に対して、ブチルリチウムを作用させたのちに、2,4,6-トリス(イソプロピル)ベンゼンスルホニルアジド (**TrisN<sub>3</sub>**) を作用させることで、効率良く $\alpha$ -アジドスルホニル化合物を合成できることを見いだした。このとき、スルホニルアジドの硫黄原子上の置換基は、**Tris** 基であることが重要であり、一般的に用いられる *p*-トルエンスルホニル基 (**Ts** 基) などを用いると、収率が大きく下がり、生じた副生成物との分離が困難になることが明らかになった。



(2)  $\alpha$  位にスルホニル基を配置したアジドの切断

前項で合成した化合物に対してホスフィンを作用させると、穏和な条件にて分解できることを明らかにできた。具体的には、メタノールと水の混合溶媒中、水に可溶性トリアリールホスフィンを作用させたところ、室温においても迅速に反応が進行し、ケトンと第二級アミンへと分解することを確認した。これらの生成物が得られたことから、この分解反応は、想定通り、**Staudinger** 反応と引き続き加水分解によって進行しているものと考えられる。以上のことから、 $\alpha$  位にスルホニル基を配置したアジドは、ホスフィンを作用させるだけの穏和な条件で切断可能なリンカーとして利用できることを明らかにできた。



(3)  $\alpha$  位にスルホニル基を配置したアジドの安定性

(1) で合成した化合物を、種々の条件に付し、その安定性を検討した。その結果、ケミカルバイオロジーにおけるプローブ分子合成において想定される酸性、塩基性、酸化、保護基の着脱の条件など、多彩な反応条件において安定であることを明らかにできた。

また、その一方で、窒素原子の保護基であるノシル基を除去する条件として、チオールと塩基を作用させる条件に付したところ、スルホニル基とチオ基が置換する予期せぬ反応が進行することを発見した。室温で迅速に反応が進行し、また、この反応で生成する  $\alpha$ -アジドアルキルスルフィド類の合成は従来の方法では容易ではないことから、 $\alpha$ -アジドアルキルスルフィド類を合成する新たな手法となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 郡 涼介・村上 慶伍・藤間 達哉・西山 義剛・横島 聡
2. 発表標題 銅を用いたエチニル基からシアノ基への変換反応の開発
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部 総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 郡 涼介・村上 慶伍・藤間 達哉・西山 義剛・横島 聡
2. 発表標題 銅を用いたエチニル基からシアノ基への変換反応の開発研究
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------