



## 高機能アルキンの開発に成功 ～多分子の連結器や生化学研究用の検査分子としての応用に期待～

### 概要

九州大学先導物質化学研究所の友岡 克彦教授、井川 和宣助教授らの研究グループは、高い反応性と高機能性を併せ持つ新型アルキン（炭素-炭素三重結合を有する分子）の開発に成功しました。このアルキンは他の様々な分子と効率的に結合を形成し、組み合わせることができることから、機能性材料の開発や生化学研究用の検査分子としての利用など幅広い応用が期待されます。

本研究成果は、2014年12月2日（火）にドイツ化学会誌『Angewandte Chemie International Edition』オンライン版に掲載されました。

### 背景

アルキンは有機分子の最も基本的な官能基のひとつです。その炭素-炭素三重結合は直線構造が最も安定ですが、中員環骨格（※1）に組み込むと歪んで折れ曲ります。そのような折れ曲った中員環アルキンは高い反応性を示します。特にアジド（※2）との環化付加反応（ヒュスゲン反応）（※3）が極めて迅速に進行することが古くから知られていました。最近では、この中員環アルキンとアジドのヒュスゲン反応を、分子と分子を効率的に連結する『クリック反応』（※4）として応用する研究が世界中で活発に行なわれています。しかしながら、入手可能な中員環アルキンがごく限られていたことがその研究の障害となっていました。

### 内容

本研究では、環内に二つのヘテロ原子（※5）が組み込まれた中員環アルキン（図1-1）を新たに設計し、それを入手容易なアルキンコバルト錯体（図1-2）（※6）と二つのヘテロ原子を有する鎖状分子（図1-3）からわずか二工程で効率的に合成することに成功しました（図1）。

この合成の鍵は独自に開発した二重ニコラス

反応（※7）と、二重ニコラス反応で得られた中員環アルキンコバルト錯体（図1-4）からコバルトを取り除く反応をうまく組み合わせることです。

合成したヘテロ中員環アルキンの構造を単結晶 X 線構造解析（※8）によって分析した結果、炭素-炭素三重結合の折れ曲り角度が、環内のヘテロ原子の違いによって大きく変化することが明らかになりました（図2：1a、1b 水色点線部分）。また、

それらのヒュスゲン反応を行なった結果、折れ曲り角度が大きなアルキンほど反応が早く進行しました。中でも窒素と酸素が導入された9員環アルキン 1a（図3）や 1b（図3）は、これまでによく用いられてきた中員環アルキンのひとつ、8員環のシクロオクチン誘導体（図3-5）よりも高い反応性を示します（図3）。また、それらの環内窒素上に蛍光発色団やタンパク認識部位を導入することにも成功しました。

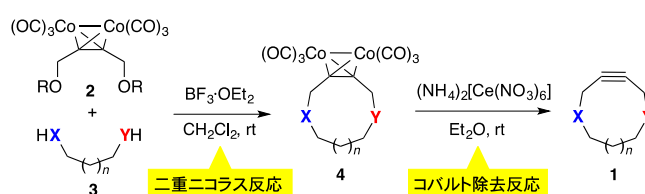


図1 今回の研究で開発した中員環アルキンの汎用的な合成法

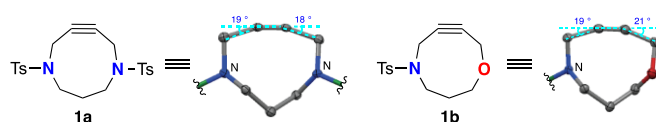


図2 合成した中員環アルキンとその折れ曲り構造

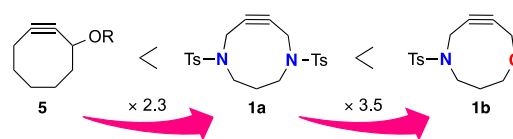


図3 ベンジルアジドとのヒュスゲン反応における反応速度の違い

## ■効果・今後の展開

本研究によって、様々な機能部位を有する中員環アルキンを簡便に合成することが初めて可能になりました。この、ヘテロ中員環アルキン (図 1-1) は、生命現象を分子レベルで明らかにするための検査分子として応用できることから、本研究結果が生化学研究の分野に対して大きな波及効果を及ぼすものと期待できます。今後は、蛍光発色団とともに細胞膜透過性官能基を導入した中員環アルキンを合成し、生きた細胞内で標的分子を標識化することのできる検査分子の開発に応用展開する予定です。また、ヘテロ中員環アルキンを新規機能性分子の合成に応用することも予定しています。

## 【用語解説】

※1 中員環骨格：

8~11 個の原子で構成された環状の分子骨格。歪みが大きいために、一般に合成することが難しい。

※2 アジド (azide)：

アジ基 (-N<sub>3</sub>) を有する有機分子。

※3 ヒュスゲン反応 (Huisgen reaction)：

アルキンとアジドの[3+2]双極子環化付加反応。反応生成物として 1,2,3-トリアゾールが得られる。歪みの無い鎖状アルキンの反応では銅触媒が必要となる。

※4 クリック反応 (click reaction)：

シートベルトのバックルをカチッととめる様に、二つの分子間で迅速に結合を作ることのできる化学反応。多様な分子を簡便に合成する手法として、様々な研究分野で利用されている。最も代表的なクリック反応としてヒュスゲン反応が知られているが、細胞毒性の高い銅触媒を用いるために生化学分野における応用に制限があった。

※5 ヘテロ原子：

有機分子の主構成元素である炭素と水素以外の原子の総称。

※6 アルキンコバルト錯体：

アルキンと二つのコバルト原子を主な構成要素とする分子、もしくは分子の部分構造。

※7 ニコラス反応 (Nicholas reaction)：

酸触媒存在下、アルキンコバルト錯体部位のとなりの炭素で進行する置換反応。

※8 単結晶 X 線構造解析：

X 線回折によって分子の構造を明らかにする分析手法。

### 【お問い合わせ】

先導物質化学研究所 教授 友岡 克彦 (ともおか かつひこ)

電話：092-583-7806

FAX：092-583-7810

Mail：[ktomooka@cm.kyushu-u.ac.jp](mailto:ktomooka@cm.kyushu-u.ac.jp)

先導物質化学研究所 助教 井川 和宣 (いがわ かずのぶ)

電話：092-583-7809

FAX：092-583-7810

Mail：[kigawa@cm.kyushu-u.ac.jp](mailto:kigawa@cm.kyushu-u.ac.jp)