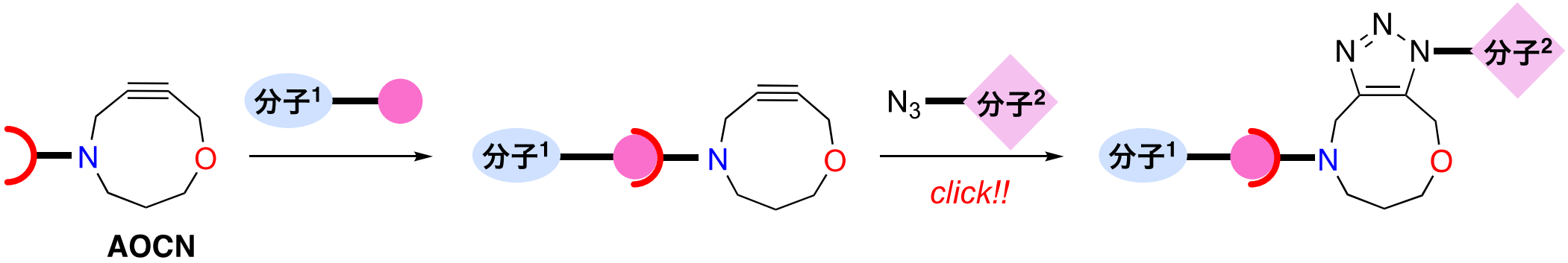
新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

2024年8月6日開催

安定で水溶性の高い クリック反応素子AOCNの開発と応用

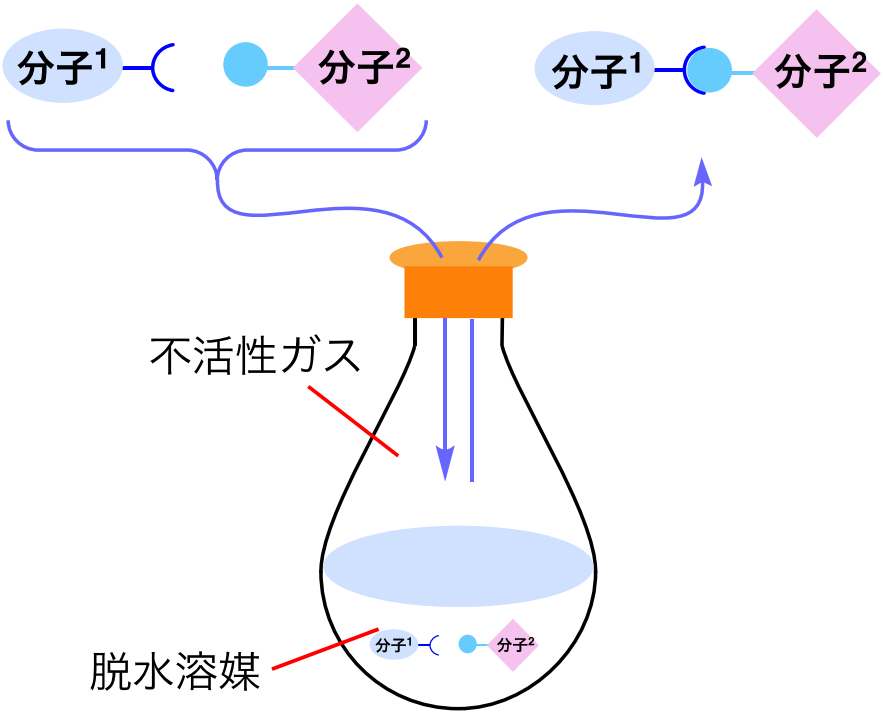


AOCN
4-aza-8-oxacyclononyne

Kumamoto University

熊本大学
大学院先端科学研究部　基礎科学部門
教授　井川　和宣

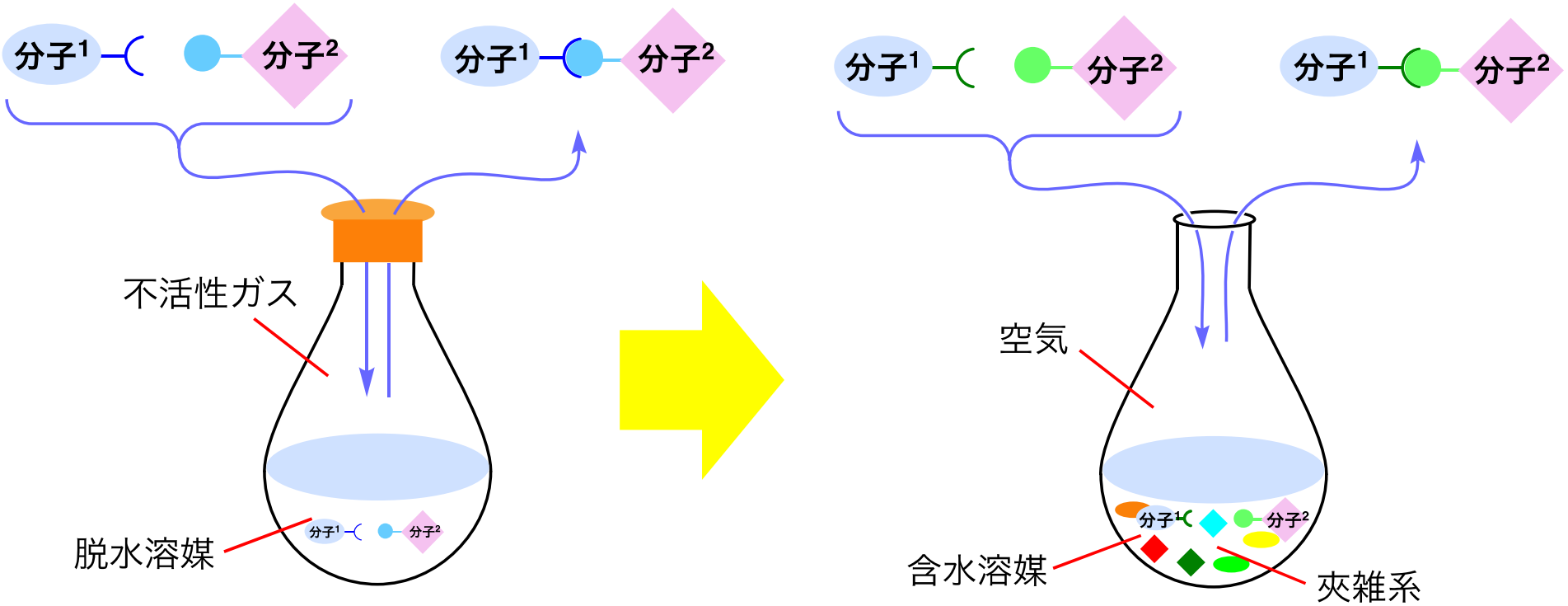
有機合成はなぜ難しいのか？



分子と分子を連結するために，「溶媒」「反応剤」「触媒」などの知識が必要であり，それらをできるだけ不純物の無い状況にして不活性ガス雰囲気下で取り扱う技術が必要とされる．

→ 有機合成は職人技

有機合成が簡単にならないか？



クリック反応

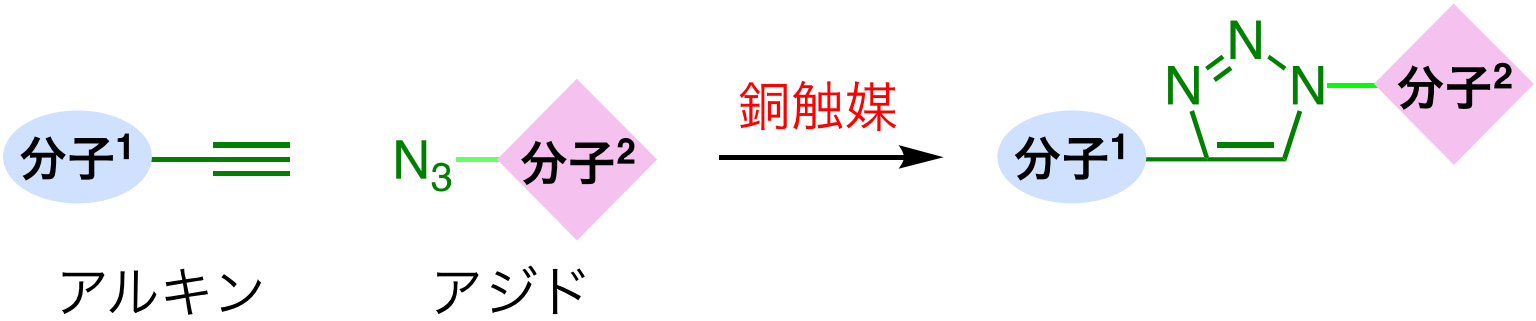
クリック反応とは？

Prof. K. Barry Sharplessによって提唱された概念.

高速，高収率で高選択的に進行する化学反応を，
シートベルトのバックルのようにカチッ（click）と
分子を連結する「クリック反応として」活用する.

H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

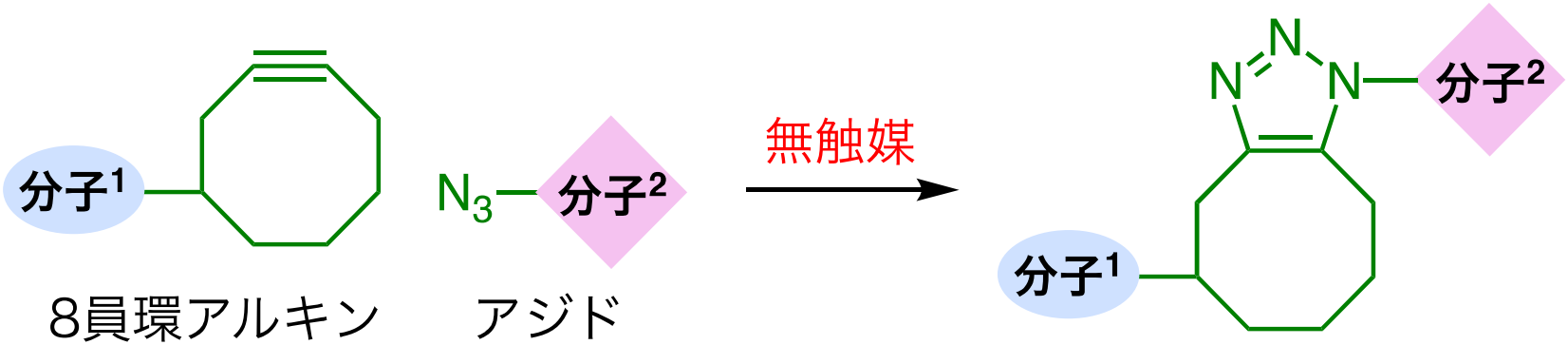
世界を変えたクリック反応



C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

MeldalとSharplessがそれぞれ独自に開発した**銅触媒**を用いるアルキン-アジド付加環化反応が実用的なクリック反応として発展し，様々な分野で応用される．この業績により，MeldalとSharplessはノーベル化学賞（2022年）を受賞した．

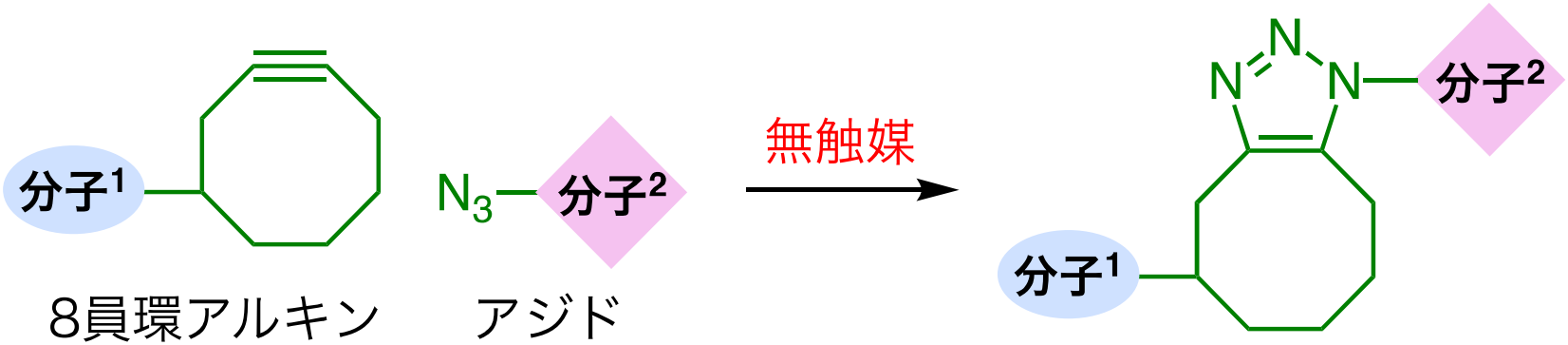
生体直交性クリック反応



N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046.

Bertozziが無触媒条件で進行する8員環アルキンとアジド付加環化反応を生体直交性クリック反応として開発.
この業績により, Bertozziもノーベル化学賞(2022年)を同時受賞した.

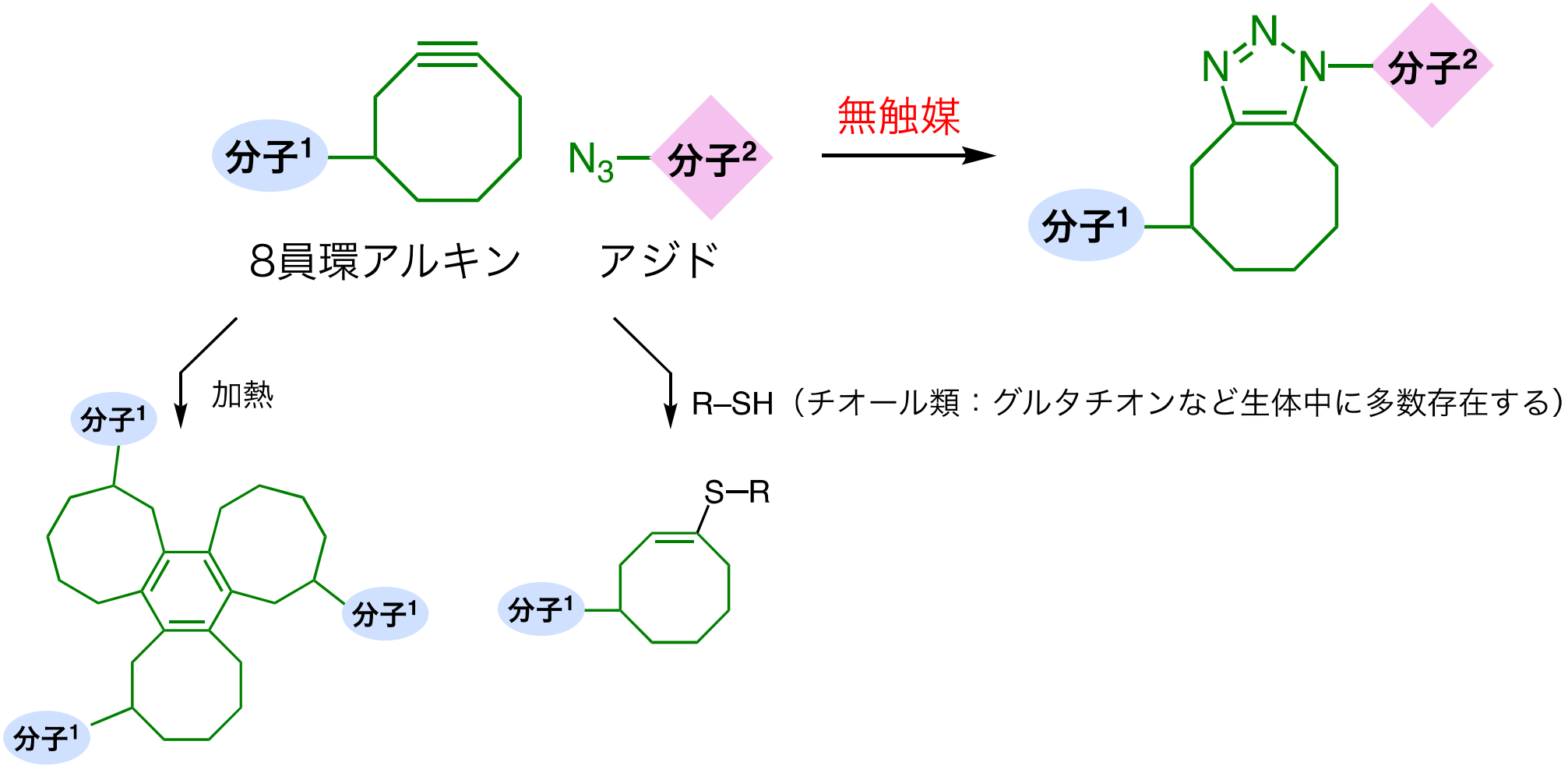
生体直交性クリック反応の利点・欠点



N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046.

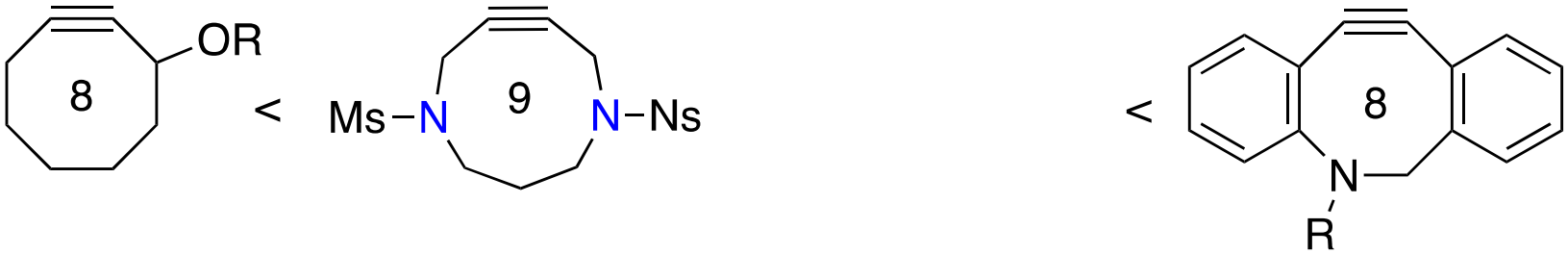
利点：細胞毒性の高い銅触媒が不要なため．生きた細胞などを対象とする実験に用いることができる．
欠点：8員環アルキンが不安定で分解，副反応を生じる．

生体直交性クリック反応の利点・欠点



Kumamoto University

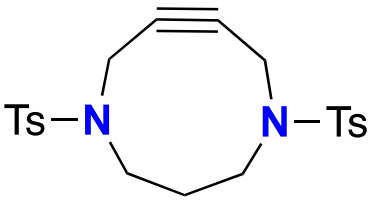
生体直交性クリック反応素子DACN



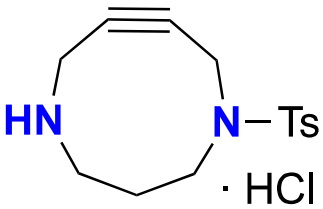
	OCT [a]	DACN [b]	DBCO [c]
反応速度定数 ($M^{-1}\cdot s^{-1}$)	2.40×10^{-3}	3.00×10^{-3}	5.70×10^{-2}

[a] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046.
[b] Y. Kawasaki, Y. Yamanaka, Y. Seto, K. Igawa, K. Tomooka, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 495.
[c] M. F. Debets, S. S. Van Berkel, S. Schoffelen, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. Van Hest, F. L. Van Delft, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 97.

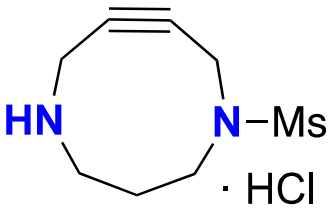
クリック反応素子DACNの試薬化



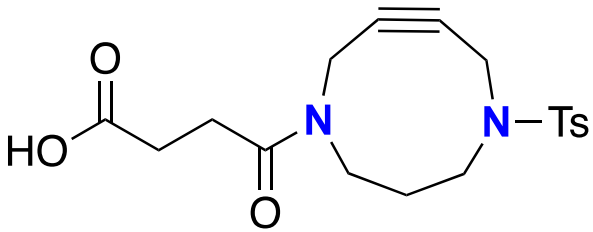
25 mg: ¥4,700
100 mg: ¥16,000



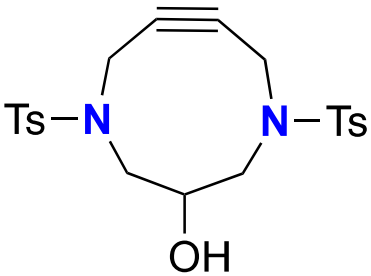
25 mg: ¥16,000



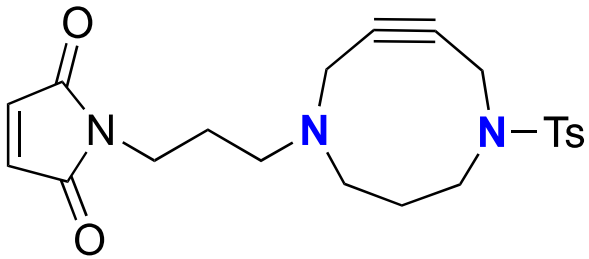
25 mg: ¥21,000



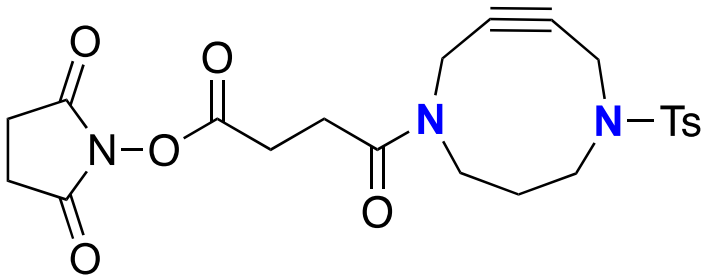
25 mg: ¥10,000
100 mg: ¥28,500



25 mg: ¥10,500



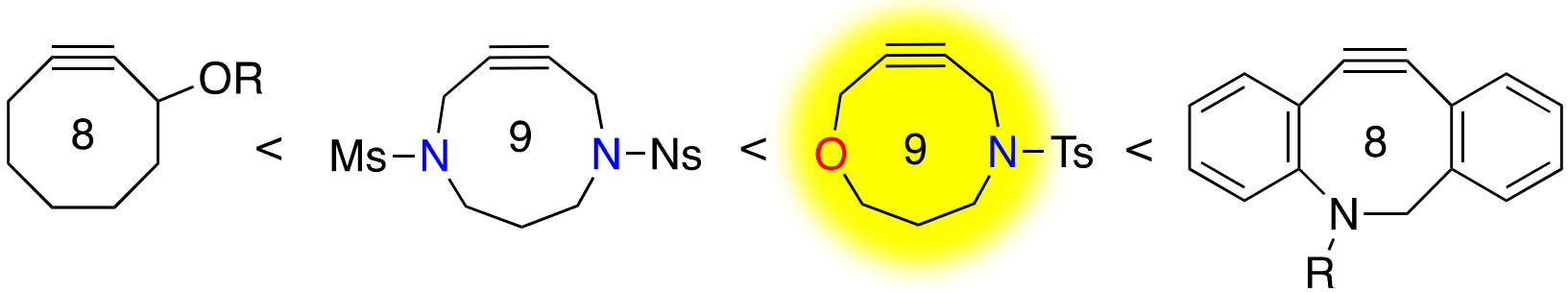
25 mg: ¥16,000



25 mg: ¥16,000

関東化学株式会社が試薬として販売している.

生体直交性クリック反応素子AOCN

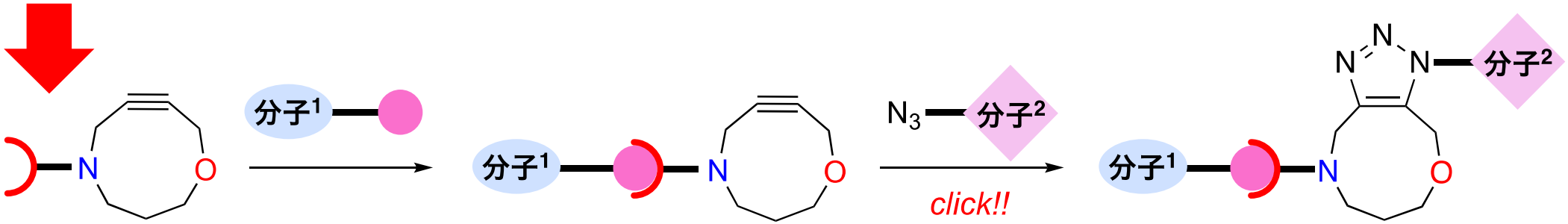


	OCT [a]	DACN [b]	AOCN [d]	DBCO [c]
反応速度定数 ($M^{-1}\cdot s^{-1}$)	2.40×10^{-3}	3.00×10^{-3}	1.47×10^{-2}	5.70×10^{-2}

[a] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046.
[b] Y. Kawasaki, Y. Yamanaka, Y. Seto, K. Igawa, K. Tomooka, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 495.
[c] M. F. Debets, S. S. Van Berkel, S. Schoffelen, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. Van Hest, F. L. Van Delft, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 97.
[d] R. Ni, N. Mitsuda, T. Kashiwagi, K. Igawa, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1190.

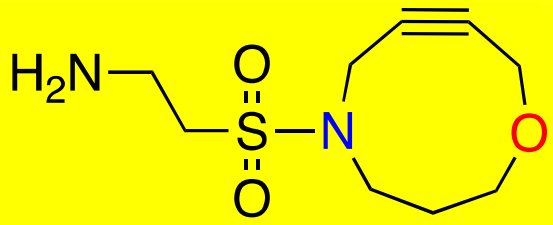
多分子連結型AOCNの設計

この分子連結部位を何にするかがポイントになる



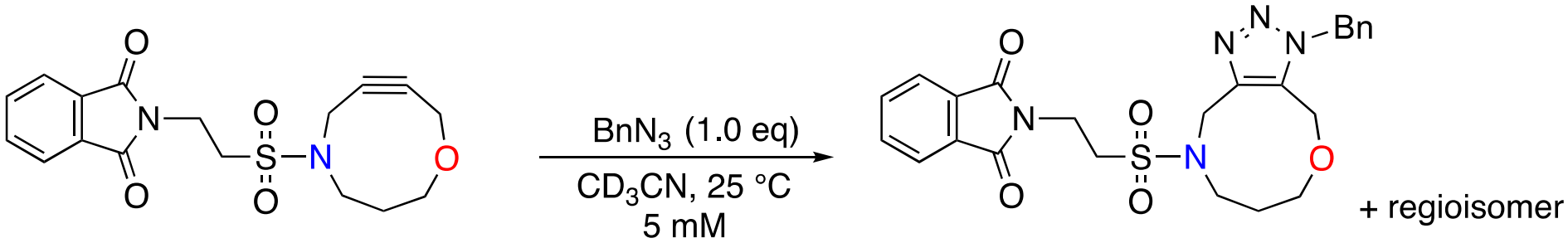
AOCN
4-aza-8-oxacyclononyne

- 合成が容易
- 分子があまり大きくならない
- 水溶性を損ねない



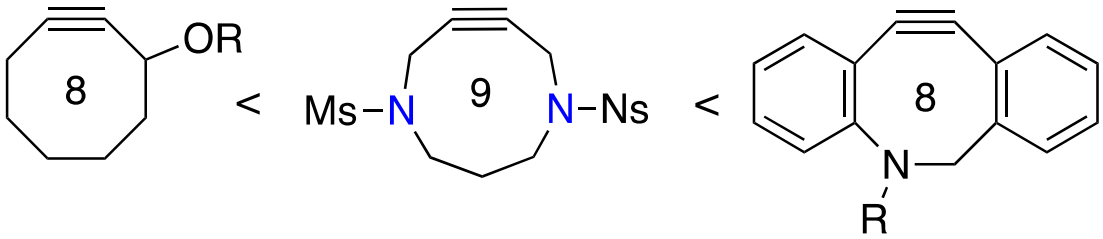
MW. 232.30

AOCNのクリック反応性



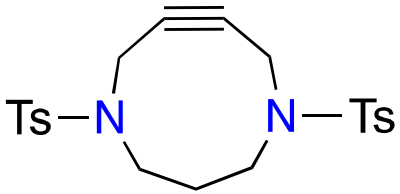
$k = 1.56 \times 10^{-2}\ M^{-1}\cdot s^{-1}$

他の環状アルキン

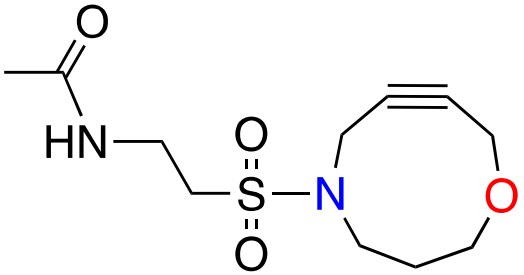


	OCT	DACN	DBCO
反応速度定数 ($M^{-1}\cdot s^{-1}$)	2.40×10^{-3}	3.00×10^{-3}	5.70×10^{-2}

AOCNの安定性



DACN

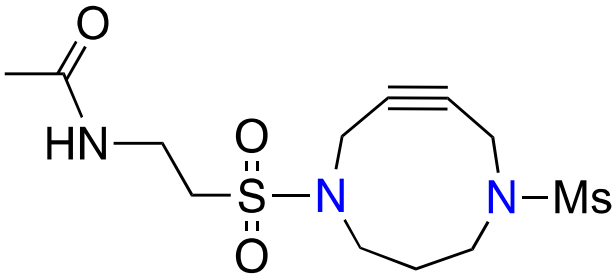


AOCN

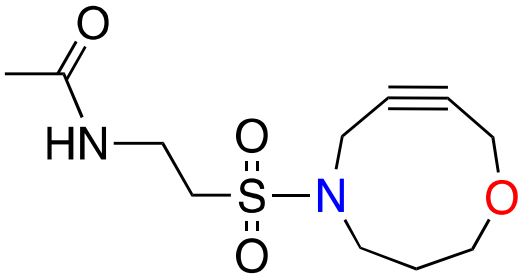
	DACN	AOCN
熱安定性		
[toluene-d_8, 80 °C, 4日間]	回収率 > 98%	回収率 > 98%
チオール耐性		
[*p*-toluene thiol (1.0 eq) toluene-d_8, rt, 2日間]	回収率 > 98%	回収率 > 98%

熱分解やチオールとの反応は観測されない.

AOCNの溶解性



DACN



AOCN

溶解性 (mg/mL)		
MeOH	< 0.3	14
H_2O	< 0.2	3.6

有機溶媒と水に対して高い溶解性を示す.
細胞毒性もほとんど見られない.

新技術の特徴･従来技術との比較

- AOCNは従来用いられてきたDACNよりもクリック反応性が高く，DBCOよりも安定で生体直交性が高い。
- 水や有機溶媒に対する溶解性が高く，安定で取り扱いが容易な固体の塩酸塩として保存することができる。

想定される用途

- 医薬品などの標識化技術。
- 核酸医薬品や抗体医薬品の化学修飾。
- 無機材料と有機材料のハイブリット化。

実用化に向けた課題

- 大量合成法の確立。
- 具体的な応用研究実施例の積み上げ。

企業への期待

- 医薬品応用：ADCやDDSなどにも活用可能。
- 抗体や核酸医薬品の効率的かつ多様な化学修飾を検討している企業には本技術の導入が有効と考えられる。

企業への貢献、PRポイント

- サンプル提供が可能であり，まず，AOCNの反応性や有用性を確認することが可能。
- 分子連結部位の変更が可能（マレイミド末端やNHSエステル末端など）。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称　：クリック反応素子AOCN誘導体又はその塩
- 出願番号　：特願2024-31528
- 出願人　：熊本大学、九州大学
- 発明者　：井川和宣，友岡克彦，河崎悠也

産学連携の経歴

- 2015年　関東化学株式会社がDACNを販売開始
- 2020年　関東化学株式会社がDACNの品目数を強化

お問い合わせ先

熊本大学
熊本創生推進機構　イノベーション推進部門

ＴＥＬ　096－342－3145
e-mail liaison@jimu.kumamoto-u.ac.jp