

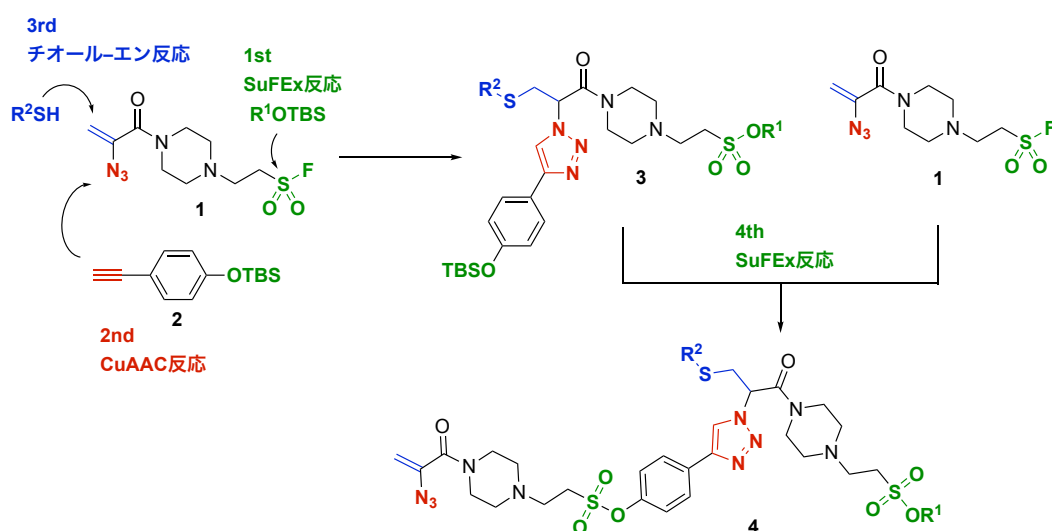
3分岐プラットフォーム分子の開発と反復クリック反応による

中分子のモジュラー合成

○織本 雅久・吉田 優（東理大院先進工）

New Trivalent Platforms Realizing Iterative Click Reactions for the Modular Synthesis of Middle-sized Molecules (Graduate School of Advanced Engineering, Tokyo University of Science) Orimoto, Gaku; Yoshida, Suguru

近年創薬研究では、分子量 500~2000 程度の中分子化合物が魅力的なモダリティとして注目を集めている。これまで、中分子医薬品の開発は、ペプチドや核酸を中心に発展してきたが、生体内で代謝を受けやすいといった課題があった。そのため、ペプチドや核酸に限定されない、代謝安定性の高い中分子化合物を系統的に合成する手法の開発が求められている。これに対して今回我々は、アジド、アルケン、フッ化スルホニル基を有するプラットフォーム分子 **1** を開発し、3度のクリック反応を行うことで、3成分を効率的に集積できることを明らかにした（下図）¹⁾。本手法において、プラットフォーム **1** を用いた3種のクリック反応における基質一般性は広く、アミノ酸や核酸の誘導体をはじめ、幅広い分子を連結できることを明らかにした。さらに、このプラットフォーム **1** と、複数のクリック反応性官能基を有するリンカー **2** を組み合わせることで、クリック反応を反復する系の確立に成功した。具体的には、プラットフォーム **1** を用いて、シリルエーテルとの SuFEx 反応、リンカー **2** との CuAAC 反応、チオールとのチオール-エン反応を経て **3** を効率的に合成できた。その後、**3** のシリルエーテル部位において、もう1分子の **1** との SuFEx 反応に成功した。生成物 **4** のアジド基とアルケン部位を用いることで、本手法を繰り返し利用できたことから、多様な中分子化合物を系統的に合成できると期待される。



1) H. Takemura, G. Orimoto, A. Kobayashi, T. Hosoya, S. Yoshida, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 6007.