



クリックケミストリー 1

クリックケミストリーの概念と応用 提唱者の立場から

M. G. Finn, Hartmuth C. Kolb, Valery V. Fokin,
K. Barry Sharpless 訳：北山 隆 Takashi KITAYAMA

アジドとアルキンの付加環化反応は選択性や効率が極めて高く、水中でも実行可能な優れた反応である。Sharpless 教授らは、このような反応を利用するケミストリーを、分子が「カチッ! (Click)」と音を立ててつながる様子からクリックケミストリーと名付け、精力的な研究を展開している。クリックケミストリーにより、望みの場所とタイミングで様々な分子どうしを結合できれば、目的の機能をもった分子を効率よく合成することが可能となる。本稿ではクリックケミストリーの概念と応用範囲について簡単に解説する。

はじめに

分子の機能と形は密接な関係をもつ。化学とは、その事実をふまえて、分子を設計・構築する学問である。もちろん、重要なのは「機能」であり、新しい機能を創出することは、新規な医薬品、香料、染料、プラスチック素材などの発見をめざす化学研究のゴールとなっている。分子構造の多様性は無限であり、例えば、30 原子までの H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br から構成される分子ですら、とりうる分子構造の総数は 10^{63} にも達する¹⁾。この数は、太陽を構成する全原子数の約 100 万倍にあたる。

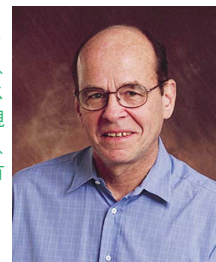
このように膨大な数の候補分子の中には、当然、目的の機能を備えた分子が何種類も存在すると考えられ、どのような要求に対しても解答が与えられるはずであ

る。しかし、問題は、「いかにして解答を見つけるか」である。化学者が新しい機能をもつ分子を創出しようとする場合、目的の機能をもつ既知の分子と構造の似た分子の合成から始めることが多い。機能の確かめられていない分子の中から探索することもあるが、その場合ですら、なじみのある分子を手がかりにする傾向がある。いずれにせよ、問題となるのは分子を構築するためのツールが限られていることである。この問題

Valery V. Fokin
スクリプス研究所 (米国、カリフォルニア) 准教授
〔経歴〕1998 年南カリフォルニア大学博士課程修了、スクリプス研究所助手を経て 2006 年に現職。
〔専門〕有機合成化学、有機金属化学。
E-mail: fokin@scripps.edu



K. Barry Sharpless
スクリプス研究所 (米国、カリフォルニア) 教授
〔経歴〕1968 年スタンフォード大学博士課程修了、70 年マサチューセッツ工科大学 (MIT)、77 年スタンフォード大学、80 年 MIT を経て 90 年より現職。92 年アーサー・C. コープ賞、2001 年 Wolf 賞、ノーベル化学賞受賞。〔専門〕有機合成化学、有機金属化学。
E-mail: sharples@scripps.edu



〔翻訳者〕北山 隆 きたやま・たかし
近畿大学農学部バイオサイエンス学科 准教授
〔経歴〕1990 年京都大学理学研究科化学専攻修了、同年花王株式会社、95 年近畿大学農学部助手を経て現職。2002~03 年に Sharpless 教授の研究室にて客員研究員としてクリックケミストリー研究に従事。〔専門〕有機合成化学、天然物化学。
E-mail: kitayama@nara.kindai.ac.jp



M. G. Finn
スクリプス研究所 (米国、カリフォルニア) 准教授
〔経歴〕1986 年マサチューセッツ工科大学博士課程修了、88 年バージニア大学、98 年スクリプス研究所助手を経て現職。〔専門〕有機合成化学、有機金属化学、生化学、ウィルス構造学。
E-mail: mgfinn@scripps.edu



Hartmuth C. Kolb
カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (米国) 准教授
〔経歴〕1991 年インペリアルカレッジ博士課程修了、93 年チバガイギー社、97 年シーラカンズ社、2002 年スクリプス研究所を経て現職。〔専門〕有機合成化学、生化学、創薬化学。
E-mail: hartmuth.kolb@siemens.com



は自動車の組み立てに例えるとわかりやすい。手元にあるボルトとナットが、ある車の組み立てに使う専用のものだとしたら、その車と全然形が違う別の乗り物を作るのは難しいだろう。パーツとパーツのつながり方、ひいては、最終的にどんな形ができるのかを決定するのは、つなぎ目となるボルトとナットだからである。つまり、重要なのはパーツとなる分子と分子を結合する方法であり、それが最終生成物の構造を決定づけるのである。

近代化学は、150年以上にわたる歴史の中で、分子というパーツを互いに結合させるための優れた技術を数多く発展させてきた。しかし、これらの中には、反応性の高い試薬を厳密な条件下で注意深く取り扱わなければならないといった、繊細で熟練を要する反応も多い。こうした欠点を解消するものとして、我々スクリプス研究所の化学者は2001年にすばらしい反応を開発し、これを「クリックケミストリー (click chemistry)」と命名した²⁾。この反応は、実験操作が非常に簡便で、目的生成物のみを高収率に与え(副生成物は生じないか、生じてもごく少量である)、水中を含むどのような条件下でも効率よく進行する上に、どのようなタイプの分子でも互いに結合させることが可能である。「クリック」という言葉は、あたかもシートベルトのバックルが「カチッと音を立てて (clicking)」つながるように、この手法で二つの分子が簡単につながることの意味している。バックルを構成する二つの部品は、シートベルトに限らず、どんなパーツに装着しようと、二つの部品が届く範囲にありさえすれば、パーツどうしをつなぎ合わせる。しかも、バックルの二つの部品は、相方とだけ結合する。

我々の興味は、果たしてこのクリック反応のみを利用して望みの「機能」をもつ分子を合成できるかどうかという点にあった²⁾。繊細で熟練を要する従来の合成手法をクリックケミストリーで置き換える試みは、「単純な方法で複雑な分子を合成できるのか」という問いかけであり、複雑な手法を用いて複雑な分子を合成する有機化学者に対する暗黙の挑戦になる。一方、ク

リックケミストリーでなくては起こりえない機能性高分子の合成反応が達成されたことは、この試みの明らかな成果の一つとなった。

クリックケミストリーとは

クリック反応とは、以下のような特徴をもつ反応のことである。

1) クリック反応のパーツは、主にアルケンとアルキンから誘導される。つまり、もとをたどれば原油の接触分解(クラッキング)によって得られる。炭素-炭素多重結合は、エネルギー及び反応機構の観点から見て、クリック結合のための高反応性部位として利用するのに適している。

2) 炭素-ヘテロ原子(N、O、S)結合の形成を積極的に利用している。この点は、炭素-炭素結合形成を重要視する最近の有機合成化学の風潮と大きく異なる。

3) 大きな発熱を伴う熱力学的に有利な反応である。これは、反応物のエネルギーが高いか、生成物が非常に安定であるかのどちらかによる。

4) 結合形成による生成物のみを一意的に与える融合反応であり、脱離反応等による副生成物を生じない。ただし、副生成物として水のみを生じる縮合反応はクリック反応に含める。

5) 水中での反応が可能であり、また場合によっては水の存在による加速効果が認められる。

以上の特徴を満たす反応として、種々の求核剤の付加によるエポキシドの開環反応がある(図1)。エポキシドはエネルギーの高い歪んだ三員環構造をとっているため、その開環反応は熱力学的に見て非常に起こ

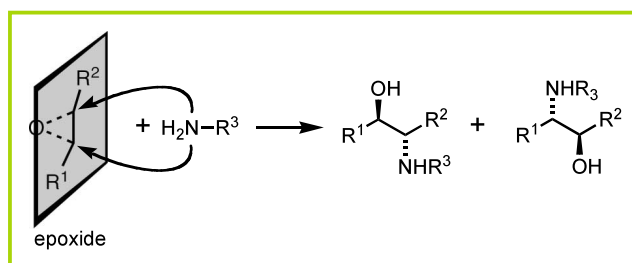


図1 クリック反応の原型：アミンによるエポキシドの開環反応

りやすい。さらに都合のよいことに、この反応は特異性が高い。

開環のきっかけは、求核剤（図1ではアミンの窒素）がエポキシド環の2個の炭素のどちらかを攻撃することだが、求核剤がC-O結合軸に沿ってエポキシド酸素とは反対側から攻撃した場合にのみ反応が進行する。しかも、軌道の位置関係から脱離という競争反応が起こりにくい。このため、副生成物が生成せず、高い収率で付加物のみが得られる。さらに、この反応は水中でも極めて効率よく進行する。水はエポキシドとは反応しないが、水素結合能と極性をもつことから、他の求核剤によるエポキシド

の開環反応を助ける（水はエポキシドの周囲に配向分極しつつ求核剤とエポキシドを水素結合によって連結させ、開環反応に有利な反応場を形成する効果をもつ）。

ほとんどのクリック反応は何年も前に発見され、各方面から評価されているが、その潜在力はまだ十分には引き出されていない。クリックケミストリーの反応には、大きく分けて以下の3種類がある（一部を図2に示す）。

A) ひずみの大きな環状化合物を対象とする求核付加-開環反応：エポキシド、アジリジン、アジリジウム及びエピスルホニウムの三員環の開環反応はいずれも簡便で汎用性が高い。また、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物へのマイケル付加反応も同じタイプの求核付加反応であり、非常に起こりやすい。

B) カルボニル化合物の穏やかな縮合反応：信頼性が高く、広く利用されている反応として、i) アルデヒドまたはケトンと、1,3-ジオールによる1,3-ジオキソラン環形成反応、ii) アルデヒドと、ヒドラジンまたはヒドロキシルアミンエーテルによるヒドラゾン及びオキシム形成反応、iii) α -及び β -カルボニルアルデヒド、ケトン、及びエステルからのヘテロ環形成反応などがある。

C) 付加環化反応：比較的極性の低い反応基による反

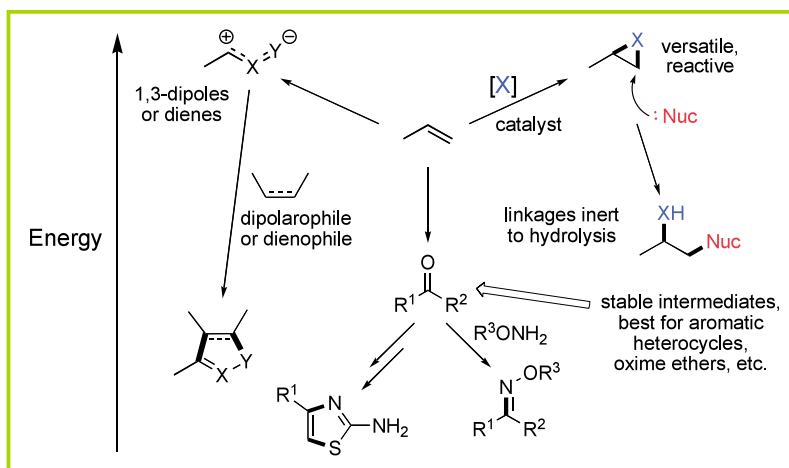


図2 クリックケミストリーに用いられる反応：エネルギーは高いが、選択的に反応する基を利用する。
(縦軸は反応物と生成物の相対エネルギーを表す)

応。この種の融合反応としては、Diels-Alder反応をはじめ、幅広い反応がある。なかでも有用なのが1,3-双極子付加環化反応であり、有機アジドとアルキンの付加環化反応はクリックケミストリーに最適である。

アジド-アルキン付加環化反応

アジドとアルキンの無触媒及び銅触媒による付加環化反応（図3A、B）は、これまでに知られているクリック反応として最高のものであり、多くの研究者がその研究を通してクリックケミストリーの理念とゴールを探ってきた。前者（図3A）は1893年にA. Michael³⁾によって最初の報告がなされたが、新しいタイプの重要な反応だということがほんとうに理解されたのは、1960~1980年代にRolf Huisgen⁴⁾が精力的な研究を行ってからだ。後者の銅触媒を用いる反応（図3B）は末端アルキンに特有の反応であり、2001年にデンマークのMeldalらのグループ⁵⁾及び我々のグループ⁶⁾がそれぞれ独立に発見した。なお、最近ではこれらの反応について、AAC（無触媒：azide-alkyne-cycloaddition）及びCuAAC（銅触媒を用いる：azide-alkyne-cycloaddition）という略号表記が用いられることが多い。

これらのプロセスは、反応性に富む置換基を導入できるので、非常に有用である。アジドとアルキンほど

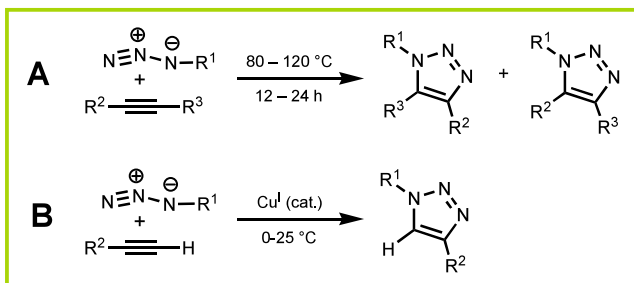


図3 アジド-アルキン付加環化反応。Aは無触媒、Bは銅触媒によるもの。

ちらも化学ポテンシャルが高く、両者の融合によるトリアゾール生成反応は 45 kcal/mol 以上の発熱反応となる。しかし、反応速度は非常に遅く、歪みや電子吸引力置換基などで活性化されていないアルキンを用いる場合には長時間の加熱を必要とする。アジド及びアルキンは、標準的な反応条件でよく用いられる求核剤、求電子剤及び溶媒に対して不活性で、化学的に安定である。また、アジドはこのような特性をもつ唯一の 1,3-双極子試薬でもある。さらに重要なのは、アジドとアルキンが生体分子とほとんど反応しないことである。これらの官能基は小さく、ほぼ無極性で、水素結合を形成しにくい。そのため生体分子にこれらを導入しても、生体分子の構造特性を大きく変化させることはない。最後に、これらの官能基が様々な有機分子に極めて簡単に導入できることを強調しておく。

上述のように、アジドとアルキンは他のすべての化学物質に対して不活性であり、互いの間でのみ穏やかに反応する。この特異な反応性を利用すると、酵素自身を反応容器として、酵素と強く結合する分子を組み

立てることができる (図4)。「*In situ* (その場での) クリックケミストリー」として知られるこのテクニックでは、酵素内で互いに近接した位置に捕捉される二つのリガンド分子にアジドとアルキンのタグを付けることがポイントである。これらのリガンドが同時に酵素に取り込まれて適切な配向をとり、アジドタグとアルキントグが十分近くに保持されるならば、トリアゾール環が形成され、酵素に結合している二つのリガンドが互いに連結されることとなる。このようにして得られる分子は酵素と2点で結合するので、1点で酵素と結合する分子より高い結合親和性を示す。この手法では、酵素の構造 (特に、リガンドとの結合サイトの構造) についての予備知識や酵素活性の事前アッセイ (例えば、リガンドと酵素の結合定数など) は一切必要ない。また、この実験は非常に低い濃度で行われるため、酵素に結合していない分子間でアジド-アルキン環化反応が起こる心配はない。そのため、付加生成物の形成は質量スペクトルで簡単に検出できるし、付加生成物の形成自体が優れた酵素阻害剤が創出された証明となる。

In situ クリックケミストリーは、高い親和性を示す新規リガンド分子の開拓に利用されており、神経伝達物質分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ^{7,8)}、代謝酵素である炭酸脱水酵素⁸⁾、HIV プロテアーゼ⁸⁾ に結合する分子が報告されている。これらの研究や他の研究から、トリアゾール環形成が創薬研究に有利な特性をもつことが明らかになってきた。トリアゾールは大きな双極子モーメントをもち、窒素原子を介した水

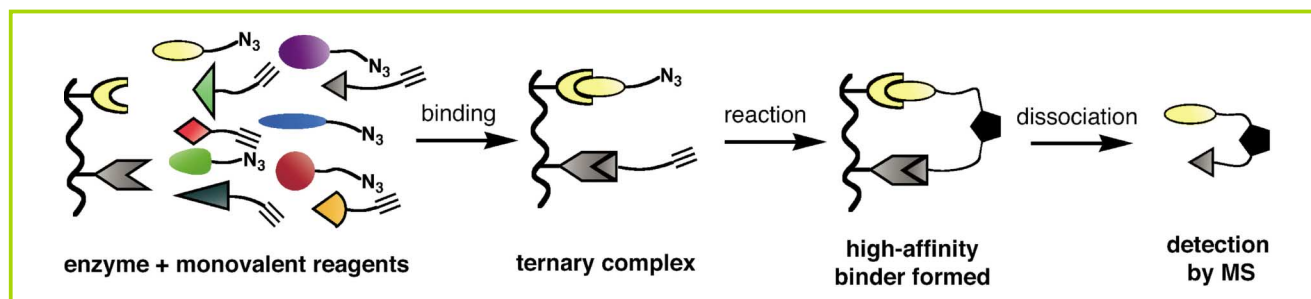


図4 *In situ* click chemistry のコンセプト

素結合を形成でき、 π -スタッキング能も備えているため、タンパク質との間で多様な相互作用を繰り広げうる。*In situ*創薬研究では、このようなトリアゾール環が、酵素ポケットに取り込まれた二つの「見えない」パーツの結合で生成し、リガンド分子と酵素の結合選択性に大きな影響を与える。このように、*in situ*クリックケミストリーは、従来の創薬研究における探索合成やスクリーニングに対する相補的な手法として、世界中の多くの研究機関や製薬会社で幅広く利用されるようになってきている。

生きた細胞中での *in situ* クリックケミストリーの試みは、銅の細胞毒性とそれに伴う生体防御のため今のところうまくいっていない。しかし、有機・材料科学分野では多岐にわたって目覚ましい成果が報告されており、生理活性を示す化合物の合成、タンパク質やポリヌクレオチドの修飾機能化、色素の合成、ポリマーの高機能化、新規ポリマーの合成、刺激応答材料の創出、共有結合による表面構造修飾など、枚挙に暇がない。我々は2003年に創薬分野におけるクリックケミストリーの利用について総説を上梓したが⁹⁾、それ以降も報文数は飛躍的に増えており、2007年現在900報を超えている¹⁰⁾。我々の印象では、その9割が銅触媒によるトリアゾール環形成反応に関するものである。

おわりに

クリックケミストリーは非常にシンプルな合成法であり、有用物質の探索と生産を効率化することを目的としている。今後の研究の進展に伴って、理想を具現化する反応がまだまだ見いだされるはずである。しかし、現時点では銅触媒を用いるトリアゾール合成が最

高のクリック反応であり、ほとんどの化学者がクリックケミストリーとはトリアゾール合成反応のことであると考えていると思う。だが、我々は、研究と応用の進展によってこの固定観念が打破される日の来ることを願っている。

クリックケミストリーのおかげで、熟練した化学者だけでなく、誰もが作れる分子の種類は大きく拡大した。原理は単純で、分子のパーツの間をつなぐ反応の適用範囲が広いほど、問題解決のために使える分子のパーツは多様になる。我々化学者は、生体細胞と同じように化学反応を制御することはできない。また、あらゆる用途に合わせてタンパク質のような大きな分子を作り出すという芸当もできない。結局、自然は我々にインスピレーションを授けてはくれるが、自然界に存在している複雑な分子を合成するには恐ろしいほどの時間と費用がかかる。したがって、分子の合成ではなく「機能」を得ることがゴールであるのなら、可能な限り単純な方法と構造を用いることを心がけるべきである。

- 1) R. S. Bohacek, C. McMartin, W. C. Guida, *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 3-50.
- 2) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- 3) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94.
- 4) R. Huisgen, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, ed. by A. Padwa, Wiley, New York, **1984**, Vol. 1, pp. 1-176.
- 5) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3062.
- 6) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- 7) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radic, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053-1057.
- 8) K. B. Sharpless, *Expert Opinion on Drug Discovery* **2006**, *1*, 525-538; この総説には '*in situ*'の文献が多数引用されている。
- 9) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128-1137.
- 10) 2001年以降のクリックケミストリー関連の文献リスト: <http://www.scripps.edu/chem/sharpless/click.html>