



Title	1,2,3,5-テトラジンの反応性検証と応用
Author(s)	寺尾, 允太
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105646
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (寺 尾 允 太)

論文題名 1,2,3,5-テトラジンの反応性検証と応用

論文内容の要旨

π 不足系ヘテロ環化合物は、環電子不足に起因する反応性を示し、有機合成反応や生体直交型反応の基質として広く利用されてきた。代表的な反応例として、1,2,4,5-テトラジンとシクロオクチンの反応が挙げられる。本反応は、細胞内でのクリック反応や抗体-薬物複合体の合成などに利用され¹、創薬・ケミカルバイオロジー研究において汎用されている。一方、1,2,4,5-テトラジンの異性体であり、環内に3つの連続した窒素原子を有する特徴的な構造を持つ π 不足系ヘテロ環化合物の1,2,3,5-テトラジンは、2019年にその合成が初めて報告された比較的新しい化合物である²。1,2,3,5-テトラジンの反応性については、中性条件下・室温においてアミジンと迅速に反応し、1,3,5-トリアジンを与える(**Figure 1**)ことが報告されているものの、その反応基質としての適用範囲について未解明な点が多い。そこで、筆者は、このアミジンとの反応性に着目し、1,2,3,5-テトラジンが創薬・ケミカルバイオロジー研究に応用可能な反応性を有すると考え、その反応特性の検証ならびに応用性の探索を行った。具体的には、(1)アルギニン修飾への応用の検討、(2)環縮小反応による1,2,4-トリアゾールの合成、(3)ペプチド結合切断反応への応用である。

(1)アルギニン修飾への応用の検討

筆者は、1,2,3,5-テトラジンとアミジンの既知反応を基に、1,2,3,5-テトラジンを用いる新規アルギニン修飾法(**Figure 2**)を着想し、反応性の検証を行った。種々の条件検討を行った結果、塩基性条件下において仮説の反応は進行したものの、望まない副生成物の生成を制御することが困難であった。したがって、生理的条件下におけるアルギニン修飾反応に、1,2,3,5-テトラジンは適さないと結論付けた。しかし、本反応の副生成物の生成機構解析から、(2)の1,2,3,5-テトラジンを起点とする1,2,4-トリアゾール生成反応の着想を得た。

(2)環縮小反応による1,2,4-トリアゾールの合成

筆者は(1)の結果を基に、1,2,3,5-テトラジンとヒドラジンが反応して1,2,4-トリアゾールを与える(**Figure 3**)と仮説を立て、本反応が医薬品として有用な1,2,4-トリアゾール骨格の構築に適用可能かを検証した。その結果、本反応は25 °C、中性緩衝溶液を含むあらゆる反応溶媒中で速やかに進行するほか、アルキルヒドラジン、芳香族ヒドラジンとともに良好な収率で目的のトリアゾールを与えることが明らかとなった。加えて、本反応はアミンやフェノールといった求核試薬競合条件においても優先的に進行し、チオールを求核触媒として用いることで反応が加速することが明らかとなった。さらに、非対称な1,2,3,5-テトラジンを用いることで位置選択的な1,2,4-トリアゾールの合成が可能であった。以上のように、筆者は、1,2,3,5-テトラジンとヒドラジンから1,2,4-トリアゾールを合成する反応を見出すことに成功した。さらに(2)の過程で得たチオールとの反応を基に(3)のペプチド結合切断反応の着想を得た。

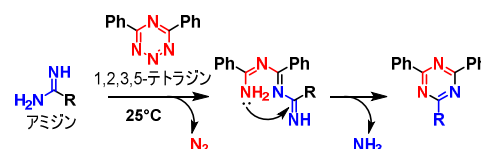


Figure 1 1,2,3,5-テトラジンとアミジンの反応

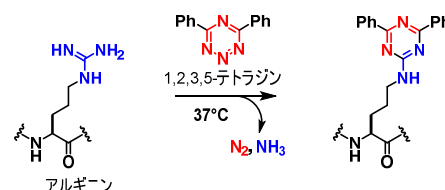
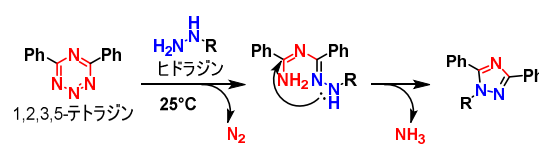


Figure 2 アルギニン修飾への応用

Figure 3
環縮小反応による1,2,4-トリアゾールの合成

(3) ペプチド結合切断反応への応用

最近、システインをホルミル化することで、ホルミル基のN-アシル転位を経由してペプチド結合を切断する化合物が王子田らによって報告された³。筆者は、この報告と(2)の結果から、1,2,3,5-テトラジンもシステインに付加した後に、N-転位、アシル転位に続く環化、脱離を経てペプチド結合を切断することができる(**Figure 4**)と期待し、検証を行った。その結果、37 °C、2時間で望みのペプチド切断反応が進行することがわかった。さらに、蛍光基質を用いた切断活性の定量解析を行ったところ、1,2,3,5-テトラジンの切断活性は、王子田らによって報告された化合物の切断活性よりも高いことが明らかとなった。以上のように、1,2,3,5-テトラジンは、ペプチドの切断反応に利用できることがわかった。

参考文献 (1) P. A. Szijj *et al.*, *Nat. Chem.* **2023**, *15*, 1636–1647. (2) Z. Wu *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16388–16397. (3) N. Zenmyo *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 3080–3091.

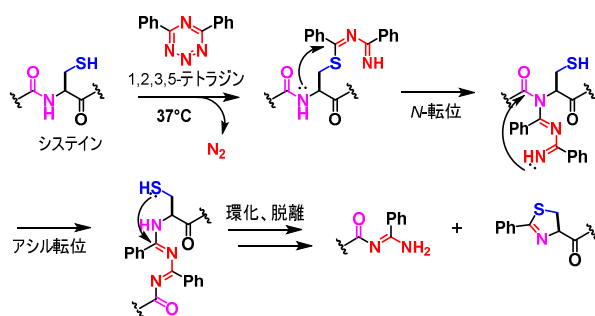


Figure 4 ペプチド結合切断への応用

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (寺 尾 允 太)			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	教授	鈴木孝禎
	副 査	教授	久保孝史
	副 査	教授	北條裕信

論文審査の結果の要旨

本論文は、環内に 3 つの連続した窒素原子を持つ新しい π 不足系ヘテロ環化合物である 1,2,3,5-テトラジンの反応性に焦点を当てている。2019 年に初めて合成が報告されたこの化合物の反応性は未解明な点が多かったが、寺尾は創薬・ケミカルバイオロジー研究への応用可能性を考え、反応特性の検証と応用探索を行った。

具体的には、以下の 3 つの検討を行った。

1. アルギニン修飾への応用の検討

既知の 1,2,3,5-テトラジンとアミジンの反応を基に、新規アルギニン修飾法を着想し、検証を行った。塩基性条件下での反応は進行したが、望まない副生成物の生成を制御することが困難であり、生理的条件下でのアルギニン修飾には適さないと結論付けた。しかし、この副生成物の生成機構解析から、次の 1,2,4-トリアゾール生成反応の着想を得た。

2. 環縮小反応による 1,2,4-トリアゾールの合成

アルギニン修飾の検討結果を基に、1,2,3,5-テトラジンとヒドラジンが反応して 1,2,4-トリアゾールを与えるという仮説を立てた。この反応は、25 °C、中性緩衝溶液を含むあらゆる溶媒中で速やかに進行し、アルキルヒドラジン、芳香族ヒドラジンともに良好な収率で目的のトリアゾールを得ることができた。また、アミンやフェノールといった競合条件においても優先的に進行し、チオールを触媒として用いることで反応が加速することも明らかとなった。さらに、非対称な 1,2,3,5-テトラジンをを用いることで位置選択的な合成も可能であった。以上より、筆者は医薬品として有用な 1,2,4-トリアゾール骨格を構築する新しい反応を見出した。

3. ペプチド結合切断反応への応用

上記 2 で得られたチオールとの反応に関する知見と、先行研究を組み合わせ、1,2,3,5-テトラジンがシステインへの付加、N-アシル転移を経てペプチド結合を切断できると期待し、検証を行った。その結果、37 °C、2 時間でペプチド切断反応が進行することが確認され、その切断活性は先行研究の化合物よりも高いことが明らかとなった。これにより、1,2,3,5-テトラジンがペプチドの切断反応に利用できることがわかった。

以上のように、本研究は、 π 不足系ヘテロ環である 1,2,3,5-テトラジンの反応性を多角的に検証し、その創薬・ケミカルバイオロジー分野への応用可能性を実証したものであり、本専攻の博士論文研究に相応しい業績である。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。