慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	特殊水溶性芳香族平面分子TriQuinolineを基盤とする創薬化学
Sub Title	Medicinal chemistry based on exotic water-soluble aromatic molecule TriQuinoline
Author	熊谷, 直哉(Kumagai, Naoya)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究は，我々が独自にデザイン・合成した水溶性特殊芳香族分子 TriQuinoline（TQ）を基盤に，創薬，ならびに人類の社会福祉に資する新規分子材料の創出を目指すものである。TQは眼窒素芳香属ヘテロ環であるキノリンがhead-to-tailに逐次環状連結した擬平面3量体で，中心の1 原子欠損領域は比類なきプロトン保持能を示し（>1 week in MeOH），平面型芳香族分子ながら水溶性を示し強固なπ相互作用を発現する特異分子である。TQは特殊な合成法が必要であり，創薬・材料化学展開を進める上で誘導体創出が非常に困難であるため，合成法の刷新を進めた。種々検討の結果，従来法である環状ジキノリンイミンに対する環化付加反応によるキノリン形成から脱却し，環状ジキノリンアミドに対するトリフルオロメタンスルホン酸無水物による求電子的活性化を採用することにより，アルキンならびにニトリルを求核剤とする環化が進行し望みのTQ誘導体を合成できることを見出した。特に，ニトリルとの環化付加反応が可能になったことで，キノリン（Q）1ユニット，キナゾリン（Qz）1ユニットから構成される新規誘導体DQMQzを得るに至った点は重要で，より平面性が高く，増強した超分子相互作用が期待される新規骨格の同定が可能になり，各種ニトリルに対して広範に反応が進行することから，合成可能な誘導体構造のバリエーションが大幅に拡充した。得られたDQMQzを各種がん増殖抑制活性をスクリーニングしたところ，リード分子でTQを凌ぐ活性を示すものもあり，今後さらなるスクリーニング，ならびに動物実験による急性毒性試験を精力的に進めていく予定である。また，DQMQzを水溶性ポリマーに担持した新規分子材料を創製し，水中に分散させたピレンを吸着除去可能であることを見出した。多環芳香族化合物（PAH）は一般に有害であり，環境水中から選択的にPAHをスマートマテリアルとして今後更なる材料展開を進める基盤材料になると期待される。 This research aims at developing novel lead compounds for cancer chemotherapy and the smart molecular material for purification of environmental water on the basis of our original molecule TriQuinoline (TQ). We initially focused on revisiting the synthetic scheme of TQ, allowing for streamlined synthesis of TQ derivatives. By taking advantage of facile formation of the amide linkage and various options for specific activation, we ended up with new synthetic protocol that enabled a range of TQ derivatives. To be noted, various nitriles can be incorporated as a constructive reagent in the new protocol, allowing access to a new core structure featuring two quinolines and one quinazoline, coined as DQMQz. DQMQz derivatives exhibited comparable activity for suppressing tumor growth in various cancer cell lines. Furthermore, polymer-supported DQMQz found its utility in extracting toxic polyaromatic hydrocarbons (PAH) in water, leading to the development of a beneficial solid material for the purification of environmental water.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20220003-0025

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2022 年度　福澤基金研究補助研究成果実績報告書

2023 年 4 月 10 日

研究代表者	所属	薬学部	職名	教授	補助額	1,500　千円
	氏名	熊谷 直哉	氏名（英語）	Naoya Kumagai		

研究課題（日本語）

特殊水溶性芳香族平面分子 TriQuinoline を基盤とする創薬化学

研究課題（英訳）

Medicinal Chemistry Based on Exotic Water-Soluble Aromatic Molecule TriQuinoline

研究組織

氏　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
熊谷直哉（Naoya Kumagai）	薬学部・教授

１．研究成果実績の概要

本研究は，我々が独自にデザイン・合成した水溶性特殊芳香族分子 TriQuinoline（TQ）を基盤に，創薬，ならびに人類の社会福祉に資する新規分子材料の創出を目指すものである。TQ は眼窒素芳香属ヘテロ環であるキノリンが head-to-tail に逐次環状連結した擬平面 3 量体で，中心の 1 原子欠損領域は比類なきプロトン保持能を示し（>1 week in MeOH），平面型芳香族分子ながら水溶性を示し強固な π 相互作用を発現する特異分子である。TQ は特殊な合成法が必要であり，創薬・材料化学展開を進める上で誘導体創出が非常に困難であるため，合成法の刷新を進めた。種々検討の結果，従来法である環状ジキノリンイミンに対する環化付加反応によるキノリン形成から脱却し，環状ジキノリンアミドに対するトリフルオロメタンスルホン酸無水物による求電子的活性化を採用することにより，アルキンならびにニトリルを求核剤とする環化が進行し望みの TQ 誘導体を合成できることを見出した。特に，ニトリルとの環化付加反応が可能になったことで，キノリン（Q）1 ユニット，キナゾリン（Qz）1 ユニットから構成される新規誘導体 DQMQz を得るに至った点は重要で，より平面性が高く，増強した超分子相互作用が期待される新規骨格の同定が可能になり，各種ニトリルに対して広範に反応が進行することから，合成可能な誘導体構造のバリエーションが大幅に拡充した。得られた DQMQz を各種がん増殖抑制活性をスクリーニングしたところ，リード分子で TQ を凌ぐ活性を示すものもあり，今後さらなるスクリーニング，ならびに動物実験による急性毒性試験を精力的に進めていく予定である。また，DQMQz を水溶性ポリマーに担持した新規分子材料を創製し，水中に分散させたピレンを吸着除去可能であることを見出した。多環芳香族化合物（PAH）は一般に有害であり，環境水中から選択的に PAH をスマートマテリアルとして今後更なる材料展開を進める基盤材料になると期待される。

２．研究成果実績の概要（英訳）

This research aims at developing novel lead compounds for cancer chemotherapy and the smart molecular material for purification of environmental water on the basis of our original molecule TriQuinoline (TQ). We initially focused on revisiting the synthetic scheme of TQ, allowing for streamlined synthesis of TQ derivatives. By taking advantage of facile formation of the amide linkage and various options for specific activation, we ended up with new synthetic protocol that enabled a range of TQ derivatives. To be noted, various nitriles can be incorporated as a constructive reagent in the new protocol, allowing access to a new core structure featuring two quinolines and one quinazoline, coined as DQMQz. DQMQz derivatives exhibited comparable activity for suppressing tumor growth in various cancer cell lines. Furthermore, polymer-supported DQMQz found its utility in extracting toxic polyaromatic hydrocarbons (PAH) in water, leading to the development of a beneficial solid material for the purification of environmental water.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
Wei Xu, Yuuya Nagata, Naoya Kumagai	TEtraQuinolines: A Missing Link in the Family of Porphyrinoid Macrocycles	Journal of the American Chemical Society	2023 年 1 月