

氏名	かりまた たいが 狩俣 太雅
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	博士甲 第 号
学位授与の日付	2025年3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	一原子欠損大環状擬平面分子 TriQuinoline (TQ) の誘導体合成法の開発とその機能開拓
論文審査委員	(主査) 教授 熊谷 直哉 (博士(薬学)) (副査) 教授 宮本 和範 (博士(薬学)) 教授 大澤 匡範 (博士(学術))
慶應義塾大学学位規程第11条に基づく審査委員会実施日：2025年1月23日	

論文内容の要旨

【背景】

自然界に存在しない分子の合成、その物理化学的特性の解明、ならびに新機能探索は、化学および材料科学の未開拓領域を切り開く挑戦的な研究分野である。有機合成化学の進展に伴い、合成可能な分子骨格の自由度は飛躍的に上昇し、機能性分子の設計・探索が急速に発展している。このような背景の中、当研究室では、新規分子である TriQuinoline (TQ) の合成に成功している。TQ は、窒素ドーブナノグラフェンの最小構造モデルとしてデザイン・合成され、キノリン3分子が2,8位で head-to-tail 型に逐次連結した剛直な擬平面性大環状構造を特徴とする。3つのピリジル窒素に囲まれた一原子サイズの中心間隙を擁し、常にプロトンを選択的に捕捉したカチオン体 (TQ/H⁺) として単離される (Fig. 1)。この特異なプロトン補足能により、TQ はその分子構造からの予測に反する水溶性を示すことが確認されている。TQ/H⁺ の高い平面性とカチオン性は、各種芳香族化合物との超分子錯体形成に寄与する。例えば、TQ の TFA 塩である TQ・TFA は、同サイズの π 平面性分子であるコロネンと π - π 相互作用による会合体を形成することが先行研究によって示されている。また、TQ は DNA インターカレーターとしての性質を示し、天然物に依存しない人工の生物活性リード化合物となる可能性を秘めており、医薬化学における応用展開も期待される。本研究では、新規大環状分子である TQ が有する特異物性に基づく分子間相互作用に着目し、その機能性分子としての可能性を多方面に追求することを目的とした。その特異環状構造に着目することで触媒機能を引き出し、各種誘導体合成を可能にする新規合成法の開拓を進め、材料化学・医薬化学に資する独自の分子化学を展開した。

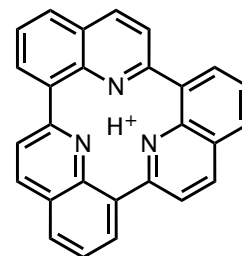


Fig. 1. TQ/H⁺の構造

【TQと反芳香族ケージによる超低磁場プロトンの観測】

通常の有機化合物の ^1H NMRにおけるケミカルシフトは0–12 ppmの領域にあるが、TQの中心プロトンは、3つのピリジル窒素による協働的な水素結合により補足されているため電子遮蔽が弱く、キノリン環からの反遮蔽効果も受けるため、約22 ppmという極低磁場領域にピークが現れる。このケ

ミカルシフト異常値はTQの構造特性の1つであり、環境因子による更なる増長を試みた。Nitschkeらは反芳香族化合物であるNi-ノルコロールを構成単位とする有機分子 ホスト性能を有するケージ分子Xを報告しており、ケージに内包されたゲスト分子はパラトロピック環電流に近傍で曝露されるため、強力な反遮蔽効果を受けることが知られている。XがTQと分子サイズが近いコロネンを内包し8.1 ppmの低磁場シフトを起こすことから、TQをゲスト分子としてXに包摂させることで異常低磁場共鳴を示すプロトンの観測が可能になると予測した。重アセトニトリル中、反芳香族ケージXに対してTQのHPF₆塩

であるTQ•HPF₆を5当量添加し、1時間後に ^1H NMRを測定したところ、通常の有機化合物の測定では見られない31 ppm付近という超低磁場領域に4本の新規ピークが観測された (Fig. 2)。コロネンの包摂によるシフト幅とTQ/H⁺の中心プロトンのケミカルシフトを考慮すると、TQ/H⁺がケージXに内包された超分子錯体が形成され、その中心

プロトンが反芳香族性ケージ内で大きく低磁場シフトしたと考えられる。包摂に関する追加証左を得るべく、低温での温和なイオン化を特徴とするCryo-Spray ESI-MSにより

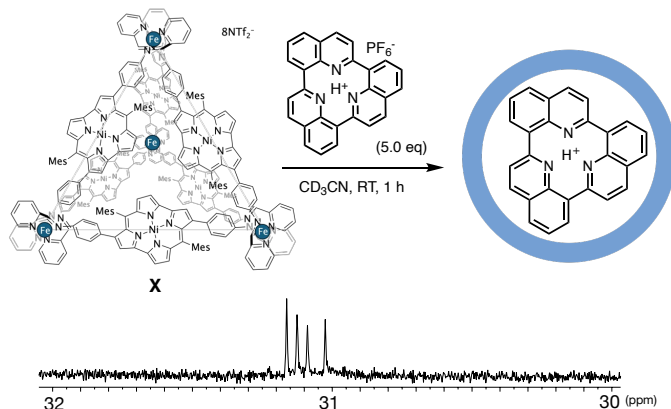


Fig. 2. TQ•HPF₆, ケージ X 混合溶液の ^1H NMR スペクトル

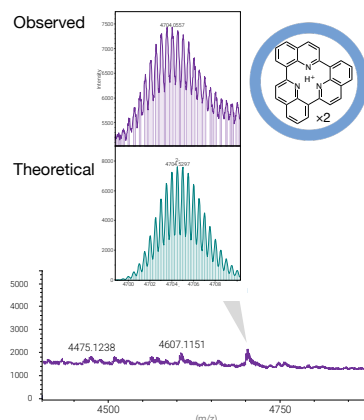


Fig. 3. TQ/H⁺, ケージ X 錯体の Cryo-Spray ESI-MS スペクトル
[X + 2TQ/H⁺ + 2NTf₂⁻ - 2H⁺]²⁺

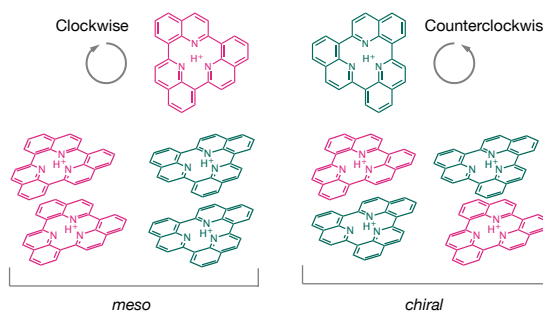


Fig. 4. TQ/H⁺の積層による 2 種のジアステレオマー (*meso*, *chiral*) の構造

詳細な質量分析を行った。ポジティブイオンモードではTQ/H⁺が高強度ピークとして現れ解析が困難になるため、ネガティブイオンモードでの解析を進めたところ、TQ/H⁺ 2分子がケージに内包された超分子錯体由来に由来するピーク (m/z = 4704.0557) が観測された (Fig. 3)。このことから、31 ppm付近に観測された4本のピークは、TQ/H⁺が積層することで形成されるTQのC₃対称性に起因する2種のジアステレオマー (Fig. 4) によるものであると推定され、ピークの積分値から3:2の比率で存在していることが示唆された。ケージXに対して少量のTQを逐次添加した場合、1当量のTQ・HPF₆を加えた時点で同様の超低磁場シグナルが出現したことから、ケージ内腔と2分子の積層TQ/H⁺サイズが適合していると推察される。一方、プロトンスポンジやアザカリックス[3]ピリジンなど、TQと同様にプロトン親和性が高い窒素系低分子強塩基をゲストとした場合、錯体形成ならびに低磁場領域のピークの観測には至らなかった。TQの類い希なプロトン親和性と超分子錯体形成能が協奏的に機能することで、反芳香族ケージ内包による異常値とも言える超低磁場プロトンシグナルの観測に至った点は興味深く、分子の独自性を際立たせる実験結果であると言える。

【TQ前駆体大環状イミニウム塩による酸化触媒機能の開拓】

TQは、大環状イミニウム塩DiQuinoline-imine (DQ-Im) に対するビニルエーテルの環化付加反応、続く脱離・ヒドリド移動反応によりワンポット合成された (Fig. 5)。本反応はDQ-Imが基質であるのみならず、ヒドリド受容体として

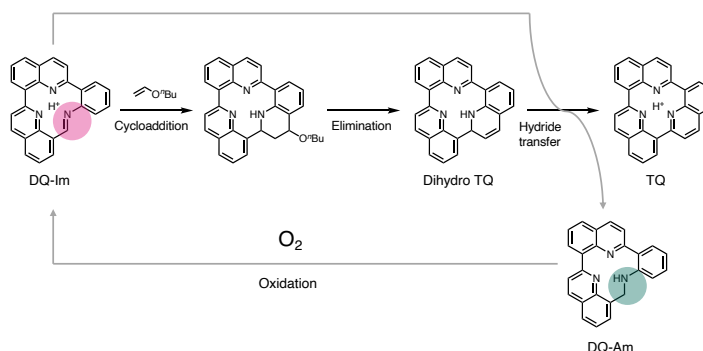


Fig. 5. TQ の合成経路から示唆される DQ-Im の酸化触媒機能

反応過程で生じるdihydro TQを酸化してTQを与えるユニークな機構で進行している。また、ヒドリドを受容したDQ-Imはアミン体DiQuinoline-Amine (DQ-Am) へと還元されるが、DQ-Amは系中の溶存酸素により容易に酸化され、DQ-Imへと再度変換され最終的にTQへと収束していく。ここで、DQ-Im/DQ-Amのサイクル機構に着目すると、DQ-Imは酸素供給により任意の基質の脱水素を可能にする酸化触媒として機能すると予測された。DQ-Amの酸素酸化によるDQ-Imの再生反応は、TEMPO添加により顕著に阻害を受けることからラジカル機構が関与することが示唆され、DQ-Im再生に伴い反応溶液中の過酸化水素濃度の上昇が確認された。別途非環状のDQ-Am誘導體 (ac-DQ-Am, Fig. 6) を合成したところ、溶存酸素

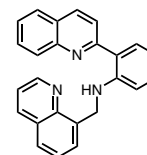


Fig. 6. ac-DQ-Am の構造

による酸化反応は全く確認されなかったことから、DQ-Amの特異な酸素酸化反応は環状構造が必須であることが示された。DQ-Amの酸化においては、DQ-Imとなることで中心にプロトンを補足した共役平面性の獲得が重要であると考えられる。続いて、DQ-Im/DQ-Am系の酸化触媒機能を評価した。ジヒドロピリジン骨格を有するハンチュエスエステル類を重メタノールに溶解し、酸素雰囲気下5 mol%のDQ-Imを添加後40 °Cで反応開始、¹H NMRにて追跡したところ、経時的な酸化の進行が確認され、12–48時間後に対応するピリジン体が

定量的に得られた
(Scheme 1)。

【新規TQ誘導体Q2Qz1

の合成法開発】

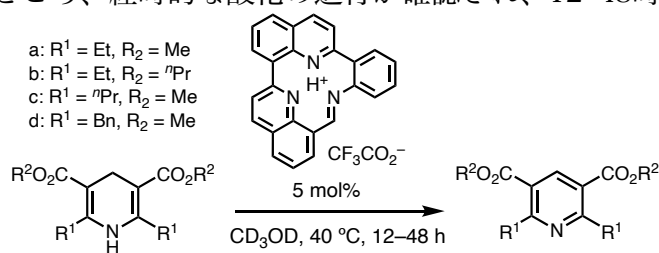
上述したDQ-Imの環化

付加によるTQ合成では、適用可能な環補強基質が大きく制限され、TQ系化合物の誘導体展開が困難であった。TQのさらなる機能開拓を指向し、TQ骨格に多様な置換基を導入した上で機能探索を進めるべく、柔軟な誘導体合成を可能にする新規合成法の開拓に着手した。合成法の刷新と同時に、TQの超分子錯体形成をはじめとする種々の物理化学的特性の根源

である平面性の向上も画策した。TQは平面性の高い芳香族化合物であるが、TQの隣接キノリンユニット3,7位の水素原子間の立体反発により、TQは完全な平面構造を形成できない (Fig. 7)。TQの全体構造とプロトン補足能を維持しつつ、平面性を向上させる分子修飾法として、TQの構成キノリン一つをキナゾリンへと変換したDiQuinoline-MonoQuinazoline (Q2Qz1) を新たにデザ

インした。Q2Qz1は、隣接キノリンユニット間の立体反発を解消するのみならず、キナゾリン3位の窒素と隣接キノリン7位の水素間に会合的水素結合の形成が見込まれ、平面性が向上することが計算化学的に予測された (Fig. 7)。Q2Qz1の合成戦略として、

安定な大環状アミドDiQuinoline amide (DQ-amide) を鍵中間体に設定し、Movassaghiらが報告しているアミドの求電子的活性化に続くニトリルとの環化付加反応によるキナゾリン環形成を目論んだ。種々検討の結果DQ-amide合成法を確立し、アミドに対し–30 °CでTf₂O、2-クロロピリジンを用いて求電子的なイミノトリフラート



Scheme 1. DQ-Im を触媒としたハンチュエスエステル類の酸化

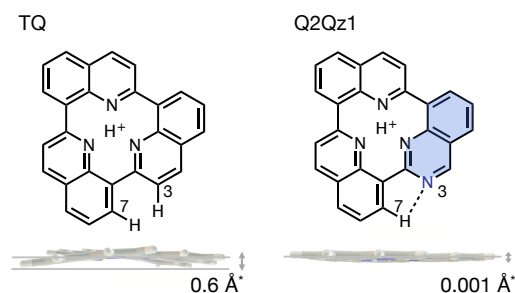
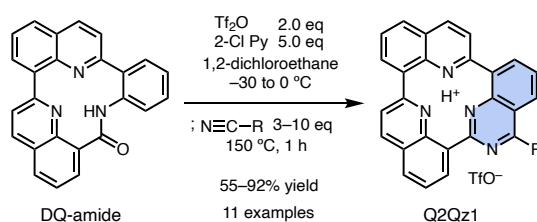


Fig. 7. TQ 及び Q2Qz1 の平面性 (*最小二乗平面から最遠の原子との距離)

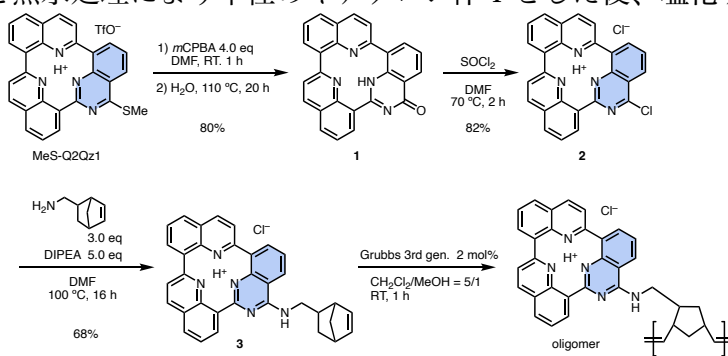


Scheme 2. Q2Qz1 誘導体の合成

とし、5当量のベンゾニトリルを添加して150 °Cに昇温することで環化付加反応が進行し、88%の収率でキナゾリンの4位にフェニル基を有する Q2Qz1 誘導体 (Phenyl-Q2Qz1) を与えることを見出した。Phenyl-Q2Qz1はTQと同様、中心間隙にプロトンを補足しており、Tf₂O由来のトリフルオロメタンスルホン酸塩として得られた。各種ニトリルの基質適用範囲を精査したところ、電子豊富なベンゾニトリル類は反応性が高く、3当量のニトリルで反応が完結し良好な収率で目的物が得られる一方、アルキルニトリル類は反応性が低く10当量のニトリルを必要とした (Scheme 2)。合成したQ2Qz1誘導体とTQの物性比較を行ったところ、本誘導体はキナゾリン変換に由来する塩基性の減弱によりプロトン保持能が顕著に低下することが確認された。¹H NMR (methanol-d₄) により中心プロトンの動的挙動を追跡したところ、Phenyl-Q2Qz1に補足されたプロトンはTQ (t_{1/2} = 49.6 h) に比して遙かに速く重水素置換されることが明らかとなった (t_{1/2} = 3.7 h)。プロトン保持能は平面性よりも塩基性が大きく寄与することが示されたが、Q2Qz1はTQと同様に超分子錯体形成能は確認され、本新規合成法によりTQ様構造を共有するQ2Qz1骨格構築法の確立と、各種外郭置換基を有する誘導体を導出することが可能になった。

【固相 Q2Qz1 オリゴマーによる多環式芳香族炭化水素 (PAH) 除去剤開発】

多くの PAH は自然界の生分解プロセスに抵抗性を示し、一部化合物には発がん性も確認されていることから、環境中に分布した PAH の選択的除去を可能にする固体材料の開発は環境保護・改善の観点から重要な研究課題である。TQ ならびに Q2Qz1 は PAH の一種であるコロネンと face-to-face 型の π 会合体を形成することから、 π 会合を誘起するこれら平面構造ユニットを多数有する固体材料を創出することで、各種 PAH の選択的な会合吸着を検討することとした。上述した Q2Qz1 の広範な外郭置換誘導体合成法を利用し、メチルチオ基を有する誘導体 MeS-Q2Qz1 を出発原料とし、mCPBA によるスルホン化と熱水処理により中性のキナゾロン体 1 とした後、塩化チオニルにより塩素化してクロロ体 2 を得た。続いて加熱下芳香族求核置換反応により 5-ノルボルネン-2-メチルアミンを導入し、活性二重結合を利用



Scheme 3. Q2Qz1 オリゴマーの合成

した Grubbs 第 3 世代触媒による開環メタセシス重合により固体オリゴマーを合成した (Scheme 3)。得られたオリゴマーにより、発がん性が懸念される PAH の一種であるベンゾ[a]ピレンの吸着試験を実施した。ベンゾ[a]ピレン水溶液 (0.5 mg/L in H₂O:1,4-dioxane = 4:1) にオリゴマーを添加し (100

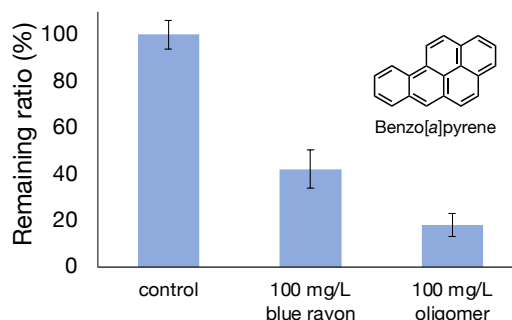


Fig. 8. 吸着後の溶液のベンゾ[a]ピレン残存率

mg/L)、25 °C で 24 時間震盪した。その後オリゴマーと水溶液を濾過分離し、濾液の蛍光強度からオリゴマー処理水のベンゾ[a]ピレンの残存率は 20 % まで低減することがわかった (Fig. 8)。この吸着効率は PAH 吸着剤として汎用されるブルーレーヨンの同条件下の吸着効率を上回っており、吸着後のオリゴマーは 1,4-dioxane 処理することで吸着分の約 80% のベンゾ[a]ピレンが回収できることが確認された。さらに、種々の芳香族基質について同様に吸着試験を実施したところ、電子豊富な PAH である 1-ヒドロキシピレンでは 90% 程度の効率的な吸着が確認された一方、1,8-ジヒドロキシナフタレンの吸着効率は 62% であったことから、一般により毒性の高い高度に縮環した PAH に対して高い吸着性能を示すことが示唆された (Fig. 9)。また、加熱食品中に含まれる発がん性ヘテロ環アミンである 2-アミノ-3-メチルイミダゾ[4,5-f]キノリン (IQ) や、擬平面性の

メジャーランキライザーであるクロルプロマジン

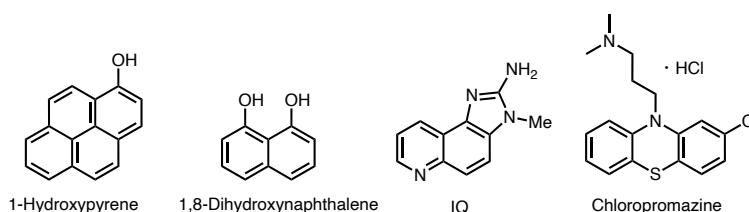


Fig. 9. 吸着試験に用いた化合物の構造

【TQ 誘導体によるグアニン四重鎖 (G4) 安定化リガンドの開発】

G4 は、DNA 中のグアニンリッチ配列が一価陽イオンを介して凝集することで形成される特殊な高次構造である。がん原遺伝子 c-MYC のプロモーター領域やテロメア領域に高頻度に発現し、グアニン 4 分子が環状に水素結合した平面構造が積み重なった構造を特徴とし (Fig. 10)、G4 を安定化する外因性リガンドは抗腫瘍活性を示すことが報告されているこ

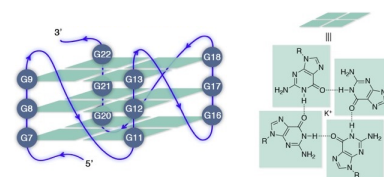


Fig. 10. G4 構造の一例 (c-MYC G4)

とから、G4 は新たながん治療標的として注目されている。TQ はカチオン性の大環状化合物として、G4 との face-to-face 型 π 相互作用により複合体を形成する可能性が高く、新規 G4 リガンド探索における人工デザインのリード化合物になると期待される。c-MYC G4 の 5'-

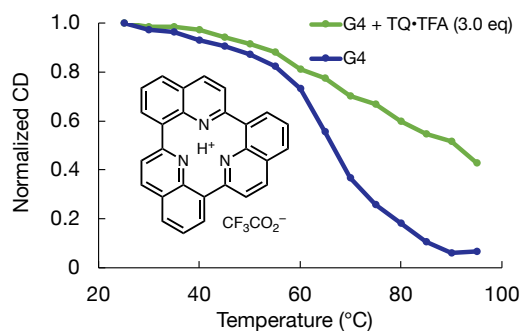


Fig. 11. TQ•TFA 添加時及び非添加時の *c*-MYC G4 融解曲線 (3 μ M G4 in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer, 測定波長 265 nm)

TGAGGGTGGGTAGGGTGGGTAA-3'塩基模倣配列を使用した CD 融解試験を実施したところ、G4 のみの場合は温度上昇に伴う構造変化により、G4 構造に由来する CD シグナル強度の急速な消失が確認されるのに対し、3 当量の TQ•TFA 存在下、G4 の融解曲線は緩やかなカーブを描き、融解温度変化 (ΔT_m) が約 20 °C 上昇し G4 構造が安定化されることが明らかとなった (Fig. 11)。一方で、TQ と類似構造を有する中性分子であるキナゾロン誘導体 (Fig. 12) や、非環状 TQ (ac-TQ, Fig. 12) では G4 安定化能が減弱あるいは消失したことから、TQ の π 平面性、カチオン性が相乗的に G4 安定化に寄与することが示された。また、新規 Q2Qz1 誘導体の G4 安定化能を評価したところ、Phenyl-Q2Qz1 は 30 °C 程度の ΔT_m を示し、TQ を凌駕する G4 安定化が確認された。さらに、アニオン性である G4 リン酸部位との相加的相互作用による親和性向上を指向し、カチオン性側鎖としてピリジニウム構造を有する Q2Qz1 誘導体 (Fig. 13) を新たに合成して G4 融解試験に供したところ、水溶性の向上と 30 °C 程度の ΔT_m を達成したことから、Q2Qz1 を軸とした分子誘導体化は G4 リガンド探索の有望な戦略になると言える。

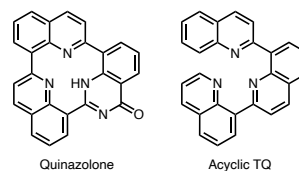


Fig. 12. キナゾロン誘導体及び acyclic TQ の構造

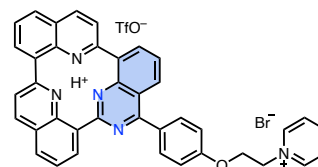


Fig. 13. ピリジニウム構造を有する Q2Qz1 誘導体の構造

【結言】

本研究では、新規大環状分子であるTQの特異物性を基に、反芳香族ケージとの超分子錯体形成により、 ^1H NMRにて31 ppmという超低磁場領域でのピークの観測に成功した。また、TQ前駆体であるDQ-Imのヒドリド受容能及びDQ-Amの迅速な空気酸化能によるDQ-Imの再生を応用し、5 mol%のDQ-Im存在下ジヒドロピリジン類の触媒的酸化が可能であることを示した。さらに、これまで困難であったTQ誘導体の網羅的合成法

を確立するため、DQ-amide鍵中間体として新たにデザインし、種々のニトリル化合物から高収率でQ2Qz1誘導体を合成する手法を確立した。Q2Qz1誘導体は構造修飾の自由度を活用しポリマー化することで、環境中の有害汚染物質であるPAHの除去剤へと応用可能であり、また、本マクロサイクルはG4を安定化する人工リガンドとして、天然物に依存しない抗腫瘍活性化化合物の探索に寄与する分子群であることを明らかにした。本研究により、人工新規分子骨格を基盤とする材料化学・医薬化学における研究の基礎科学・応用科学的意義を示すことができ、さらなる発展的展開も期待できる。

論文審査結果の要旨

近年の有機合成化学の進展に伴い、合成可能な分子骨格の自由度は顕著に上昇していることから、新規機能性分子の設計・探索が加速している。このような背景の中、申請者・狩俣太雅が所属する研究室では、新規大環状分子であるTriQuinoline (TQ) の合成に成功している。TQは、キノリン3分子が2,8位でhead-to-tail型に逐次連結した剛直な擬平面性分子であり、3つのピリジル窒素に囲まれた一原子サイズの中心間隙を擁し、常にプロトンを選択的に捕捉したカチオン体 (TQ/H⁺) として単離され、その構造特徴に基づく特異的分子機能を発現する。

申請者は、新規大環状分子であるTQが有する特異物性に基づく分子間相互作用に着目し、機能性分子としての応用可能性の精査に取り組んだ。TQの特異物性を基にした超低磁場領域での¹H NMRシグナルの観測について述べ、さらにTQ前駆体であるDQ-Imの酸化触媒機能について詳述した。加えて、新規TQ誘導体であるQ2Qz1誘導体合成法を確立し、オリゴマー化によるPAH除去剤開発、並びに誘導体合成展開による新規G4リガンドの開発についても併せて述べた。

以上の研究内容をまとめた博士論文を提出後、博士学位審査委員会（2025年1月23日 15:00–17:30 @351講義室）を開催し、副査2名に対して約25分の発表を行い、発表後の約125分にわたる質疑応答の場では、発表や論文の内容についての指摘ならびに改善に関する指導が行われた。

審査委員会において、副査の大澤匡範教授より、序章と研究内容・展望に乖離が見られるとの指摘があった。本研究は明確な分子構造に基づく構造化学的研究であり、内容に相応しい序論への修正、ならびに本研究との関連性を意識した展望を記述する旨を回答した。続いて、¹H NMRにおいて31 ppmの化学シフトを示すTQ包摂錯体について、ホスト分子非存在化におけるTQのダイマー形成挙動に関して質問された。明確なダイマー形成は見られないが、濃度変化により軽微な化学シフト変化は観測されることから、なんらかの分子間相互作用を形成している可能性があるかと回答した。31 ppmの超低磁場シフトに関する意義に関する問いには明確な回答を避けたが、通常の典型元素有機化

化合物で見られる数値ではない旨を回答し、TQと同様なプロトン保持型分子では包摂、ならびに超低磁場化学シフトの観測はされないことを述べた。4つのピークが観測されることについては、包摂錯体におけるTQのスタッキングに2つのパターンが想定され、さらにキラル環境下で分子運動が抑制されていることを説明した。また、副査の宮本和範教授より、TQによる重水素イオン、3重水素イオンの選択濃縮の可能性がないかの問題提起を受けた・実験的な事実は持ち合わせてはいなかったが、メタノール/重メタノール混合溶媒中での ^1H NMR測定とその経時変化など、建設的な議論を重ねた。

TQ合成中間体を酸化触媒として利用する研究に関し、副査の大澤匡範教授より、その発想に至った経緯に関する質問を受け、TQ合成最終段階における合成化学的特殊性、またその反応に関わる分子状酸素の役割を説明し、その反応機構の考察から着想を得たことを回答した。また、非環状誘導体では触媒機能が見られない点について、単に触媒機能を比べるだけでは、環状構造と触媒機能の関連性を断定的に結論づけられないのではないかと指摘を受け、実験化学的には示唆に留まるが、TQの多くの特異機能がその平面性に起因しているとの補足説明を付け加えた。本研究に関し、副査の宮本和範教授より、さらにヒドリド供与体として利用することの問題提起を受け、その化学的可能性を議論するとともに、過酸化水素合成プロセスとしての可能性も併せて議論した。

アミド中間体を用いるTQ誘導体Q2Qz1に関し、副査の宮本和範教授より、トリフルオロメタンスルホン酸無水物によるアミドの求電子活性化に共存させるピリジン誘導体の選択について、その化学的理由について質問された。主に関連論文による有効なピリジン誘導体の選別について回答したが、基質、活性化構造、電子的・立体的要因に基づいた議論が望ましいとの指摘を受けた。Q2Qz1の応用について、副査の大澤匡範教授より、固体マテリアルとしての有害多環式芳香族化合物群の吸着試験において、基質選択性に関する詳述を求められた。吸着本体であるQ2Qz1と分子の平面サイズが適合するもの選択性が高いことを説明した。実用化に向けた問題点は何かとの質問には、オリゴマー化ならびに吸着効率の改善を進める必要があると回答した。G4との相互作用に関しては、Gカルテット平面との実際の結合様式を問われ、分子シミュレーションによりモデル化し、一分子の滑り込み型様式の可能性が高いことを述べた。

審査委員会終了後、主査および副査の間で本学位論文の内容、発表内容に関する討議が行われた。両副査から、TQ分子の機能拡張、新規化合物のデザイン・合成から機能探索研究まで包括的に研究成果をまとめており、試問に対する回答も概ね妥当であるとの判断を受けた。公聴会において、各化合物の特性・機能についてさらなる諮問を受け、周辺知識とともに概ね妥当な回答を行った。以上の結果を踏まえ、申請者提出の学位論文の内容は博士（薬科学）の学位に値するものであると評価された。

論文目録

【主論文に関する原著論文】

Taiga Karimata, Wei Xu, Naoya Kumagai, DiQuinoline-MonoQuinazoline: A Flat Proton Binder and Its Application as a Polyaromatic Hydrocarbon Scavenger and G4 Ligand, *Chem. Eur. J.* e202404335, **2025**.

【参考論文】

Taiga Karimata, Shinya Adachi, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai, Oxygen-Fueled Iterative Hydride Transfer Driven by a Rigid Planar Architecture, *Chem.Pharm.Bull*, 70, 595, **2022**.