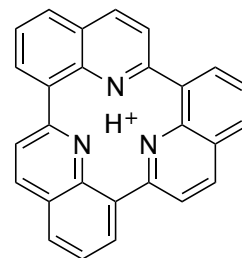


報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	狩俣太雅
主 論 文 題 名 : 一原子欠損大環状擬平面分子 TriQuinoline (TQ) の誘導体合成法の開発とその機能開拓				
(内容の要旨) 自然界に存在しない分子の合成、その物理化学的特性の解明、ならびに新機能探索は、化学および材料科学の未開拓領域を切り開く挑戦的な研究分野である。有機合成化学の進展に伴い、合成可能な分子骨格の自由度は飛躍的に上昇し、機能性分子の設計・探索が急速に発展している。このような背景の中、当研究室では、新規分子である TriQuinoline (TQ) の合成に成功している。TQ は、窒素ドーブナノグラフェンの最小構造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し、また、TQ は DNA インターカレーターとしての性質を示し、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。 はじめに、TQ と反芳香族ケージによる超低磁場プロトンの観測を試みた。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、約 22 ppm という極低磁場領域にピークが現れる。また、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新規ピークが観測された。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が観測された。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				

Fig. 1 TQ/H⁺の構造

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。

続いて、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を試みた。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。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 誘導体を合成したところ、溶存酸素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り、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。

また、本研究では新規 TQ 誘導体の確立を目指した。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。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。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-クロロピリジンを作用させ求電子的なイミノトリフラートとし、5 当量のベンズ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、電子豊富なベンズ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。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。

続いて Q2Qz1 誘導体による多環式芳香族炭化水素 (PAH) 除去剤の開発に着手した。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固体オリゴマーを合成した。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 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。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。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トランキライザーであるクロルプロマジンの吸着は確認されなかったことから、本オリゴマーは PAH 選択的な吸着特性を有することが明らかとなった。

さらに、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を試みた。G4 は、グアニンに富む DNA 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り、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する。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 はカチオン性のマクロサイクルとして、G4 との π 相互作用、静電相互作用により G4 を強固に安定化するリガンドとして機能することが見込まれたため、TQ による G4 安定化について評価した。*c-MYC* G4 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 スペクトル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) は 20 °C 程度であることが示され、G4 構造が安定化されることが明らかとなった。一方で、TQ 様構造を有する中性分子であるキナゾロン誘導体や、非環状 TQ では G4 安定化能が減弱あるいは消失したことから、TQ の平面性、カチオン性が G4 安定化に寄与することが示された。また、合成した 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 に比して G4 安定化能の向上が確認された。さらに、アニオン性である G4 リン酸部位との相互作用による親和性向上を狙い、カチオン性側鎖としてピリジニウム構造を有する Q2Qz1 誘導体を合成し、G4 融解試験に供したところ、本誘導体は、TQ に比して水溶性の向上と 30 °C 程度の ΔT_m を達成したことから、新規 G4 リガンドとして有望である。

本研究により TQ の特異物性による種々の機能性が実証され、材料化学、医薬化学におけるさらなる研究の展開が期待される。