

博士学位論文 2024 年度

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

慶應義塾大学大学院薬学研究科
分子創成化学講座
指導教員 熊谷 直哉 教授
狩俣 太雅

目次

第 1 章 序論.....	5
1-1. 有機合成化学.....	5
1-2. 超分子化学.....	5
1-3. TriQuinolie	6
1-4. 本研究の目的.....	8
第 2 章 TQ と反芳香族ケージによる超低磁場プロトンの観測.....	10
2-1. 反芳香族性.....	10
2-2. 安定な反芳香族性化合物.....	10
2-3. 反芳香族壁のナノ空間.....	11
2-4. NMR シフト試薬として機能する反芳香族ケージ.....	12
2-5. 本研究の目的.....	13
2-6. TQ•TFA と反芳香族ケージの相互作用解析.....	13
2-7. TQ•TFA のアニオン交換.....	14
2-8. TQ salt と反芳香族ケージの相互作用解析	15
2-9. 超低磁場プロトンの H^+/D^+ 交換	19
2-10. 超低磁場プロトンの解析.....	20
2-11. TQ 以外の分子による超低磁場プロトンの観測.....	24
2-12. 結論.....	27
第 3 章 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.....	28
3-1. TQ の合成.....	28
3-2. 研究目的.....	29
3-3. DQ-Im/DQ-Am サイクルに関する詳細な検討.....	29
3-4. DQ-Im による触媒的酸化反応.....	33
3-5. 結論.....	36
第 4 章 新規 TQ 誘導体 Q2Qz1 の合成法開発.....	37

4-1. TQ 誘導体の合成.....	37
4-2. 分子の平面性.....	38
4-3. TQ の平面性.....	39
4-4. 新規 TQ 誘導体 Q2Qz1.....	40
4-5. Q2Qz1 誘導体の合成.....	41
4-6. DQ-amide の合成.....	42
4-7. Q2Qz1 の合成.....	43
4-8. TQ 誘導体の合成.....	47
4-9. Q2Qz1 誘導体の構造展開.....	48
4-10. キナゾロン誘導体のプロトン化.....	53
4-11. TQ 及び Q2Qz1 における中心プロトン保持能の比較.....	55
4-12. Q2Qz1 骨格と対応する中性マクロサイクルにおける中心プロトン保持能の比較.....	58
4-13. Q2Qz1 誘導体による超低磁場プロトンの観測.....	61
4-14. 結論.....	62
第 5 章 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.....	63
5-1. 環境汚染の問題.....	63
5-2. 多環式芳香族炭化水素 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: PAH)	63
5-3. PAH 除去法.....	64
5-4. 本研究の目的.....	65
5-5. Q2Qz1 と PAH との会合特性	65
5-6. Q2Qz1 オリゴマーの合成	68
5-7. Q2Qz1 オリゴマー 15 の解析.....	69
5-8. 吸着試験.....	73
5-9. 吸着基質の検討.....	73
5-10. ブルーレーヨンとの比較.....	75
5-11. 水流による抽出試験.....	76
5-12. 再利用試験.....	77
5-13. Q2Qz1 オリゴマーの重合度改善	77

5-14. 結論	80
第 6 章 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	82
6-1. グアニン四重鎖 (G4)	82
6-2. G4 リガンドに求められる物性.....	83
6-3. マクロサイクル G4 リガンド	84
6-4. 本研究の目的.....	85
6-5. TQ と G4 の相互作用解析.....	85
6-6. G4 トポロジーと相互作用の関係.....	90
6-7. G4 選択性の評価.....	91
6-8. Acyclic TQ の合成と G4 安定化試験.....	92
6-9. 中性マクロサイクルによる G4 安定化.....	94
6-10. Q2Qz1 誘導体による新規 G4 リガンド創製.....	96
6-11. 結論	98
第 7 章 総括.....	100
第 8 章 実験の部.....	101
8-1. General methods.....	101
8-1-1. Reactions and purifications	101
8-1-2. Characterizations.....	101
8-1-3. Solvent and reagent	101
8-2. TQ と反芳香族ケージによる超低磁場プロトンの観測	102
8-2-1. Synthesis of TQ salt.....	102
8-2-2. Encapsulation of guest compound.....	103
8-2-3. H ⁺ /D ⁺ exchange study for extremely low field proton	103
8-3. 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.....	104
8-3-1. Synthesis	104
8-3-2. Iterative DQ-Im reduction and DQ-Am oxidation.	106
8-3-3. Catalytic oxidation of dihydropyridines with 5 mol% of DQ-Im•TFA	106
8-3-4. Oxidation of DQ-Am in the presence of TEMPO	106
8-4. 新規 TQ 誘導体 Q2Qz1 の合成法開発.....	108
8-4-1. Synthesis of DQ-amide	108

8-4-2. Synthesis of Q2Qz1 derivatives 5	110
8-4-3. Structure modification of Q2Qz1 derivatives	116
8-4-4. Interconversion of quinazolone and Q2Qz1	119
8-4-5. Determination of H ⁺ /D ⁺ exchange rate	121
8-5. 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	122
8-5-1. ¹ H NMR titration of 5i into coronene.	122
8-5-2. Synthesis of Q2Qz1 polymer 15	122
8-5-3. Functional Analysis of Q2Qz1-BASED Material as a PAH Adsorbent.....	124
8-5-3-1. Sample preparation	124
8-5-3-2. Adsorption study	124
8-5-3-3. Elution study with water	129
8-5-3-4. Reusability analysis	129
8-6. 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	130
8-6-1. Synthesis of acyclic TQ	130
8-6-2. Synthesis of Q2Qz1 with pyridinium unit 5w	132
8-6-3. CD melting assay	132
8-6-4. UV titration study.....	133
8-6-5. ¹ H NMR titration study	133
8-6-6. FID assay	133
参考文献	134

第 1 章 序論

1-1. 有機合成化学

有機合成化学は、医薬品開発から革新的材料の創出まで、人類社会に貢献する創造の学問である。これまで数多の分子が合成され、文明発展の基礎となっているが、有機分子が世界で初めて人の手によって合成されたのは、2025 年現在からたった 200 年ほど遡った 1800 年代とされる。1828 年、ドイツの化学者である Wöhler がシアン酸アンモニウムを加熱して尿素を合成した実験^[1]は、当時主流であった「生命は特別な力によってのみ作られる」という生命神秘論に一石を投じた。この発見は、有機化合物が無機化合物から合成可能であることを示すものであり、有機化学を一つの科学分野として確立する契機となった。その後、化学者たちは生命現象の理解を目指して、人工的に有機分子を合成する試みに積極的に挑むようになった。1860 年代には、Kekulé によって構造式概念が導入され、複雑な有機分子の構造を理解するための鍵として、有機合成化学の発展において不可欠な理論的枠組みを提供した。

20 世紀に入ると Lewis によって共有結合の概念^[2]が導入され、分子構造に関する理論が発展すると共に結合形成法の開拓や全合成研究が加速し、コレステロール^[3]やオキシトシン^[4]を始めとする複雑な分子の合成例が報告されるようになる^[5-8]。特に 1973 年のビタミン B₁₂ の全合成達成は、綿密な合成戦略設計と合成手法の開拓により、どれだけ複雑な分子でも人間の手で合成できることを示した革新的な成功例である^[9]。さらに、有機金属化学分野の開拓を契機とし、クロスカップリング法を開発をはじめとした分子骨格編集手法^[10-16]が発展し、現代では種々の薬理活性や機能性を有する多様な分子のデザイン、及び迅速な合成が可能となった。このような有機合成化学の技術革新が、医薬化学や材料科学の発展に寄与している。

1-2. 超分子化学

有機合成化学の発展に伴い、合成可能な分子骨格の自由度が向上する中、新規分子機能の開拓を指向した「超分子錯体」の研究が盛んに行われ、機能性探索が進んでいる。超分子錯体とは 1987 年にノーベル化学賞を受賞した Lehn、Cram、Pedersen らの研究によって広く注目されるようになった概念であり、分子間相互作用を基盤として構築される分子集合体を指す。超分子錯体は、共有結合に依存せず、水素結合、静電相互作用、疎水性相互作用、さらには π - π 相互作用などの分子間相互作用を駆動力として形成されることから、その柔軟性と多様性により、超分子錯体は生命現象の模倣から機能性マテリアルの開発まで、幅広い応用が期待されている。例えばロタキサンは、軸となる分子と環状分子の分子間相互作用により形成される分子集合体であり、光^[17]、酸や塩基^[18]、金属カチオン^[19]等の外部刺激を受けて特定の運動を行うことができ、スイッチングや動作機構の基盤として活用されている。このような「分子マシン」は、分子レベルでの運動を制御可能な人工構造体であり、機械によるマクロスケールでの機能を分子で再現す

る試みとして注目を集めている。

また、超分子化学の中でも、酵素とリガンドにおける鍵と鍵穴の関係のように、分子認識による特異的な分子間力を利用して形成される可逆性、選択性に優れた複合体に関する化学はホストゲスト化学と呼ばれる。この場合、分子を認識し、包摂する分子はホスト分子と呼ばれ、一方でホスト分子に認識され、包摂される分子をゲスト分子と呼ぶ。

これまでの研究で多数のホスト分子が見出されてきたが、初めて人工的に合成されたホスト分子は Pedersen らによって見出されたクラウンエーテル^[20]である (Fig. 1-1)。クラウンエーテルは環状構造を特徴とし、環の空隙に適したサイズの金属カチオンと酸素原子間のイオン-双極子相互作用によって錯体を形成する。例えば炭素 12 原子、酸素 6 原子から構成されるクラウンエーテルである 18-crown 6-ether は、内径が 3 Å 程度であり、イオンの直径が 2.6 Å であるカリウムイオンと選択的に相互作用し、安定な錯体を形成することが知られている^[21]。この特徴から、有機合成において 18-crown 6-ether は、カリウムイオンを捕捉し、その対アニオンの溶解性、反応性を向上させる添加剤として応用される。

また、カリックスアレーン (Fig. 1-1) と呼ばれる分子群は、ベンゼン環が環状に連なりお椀型の構造を形成することから、その環サイズに適したゲスト分子を選択的に内包するホスト分子として機能する。例えばカリックスアレーンの高い分子認識能を利用し、ボール状の構造をとる C60 フラーレンを選択的に内包するカリックス[8]アレーンを構築し、粗フラーレン溶液の中から C60 フラーレンと選択的に複合体を形成、沈殿させ、複合体の沈殿を回収したのちに C60 フラーレンを溶出させることで、高純度の C60 フラーレンを単離したという応用例が報告されている^[22]。

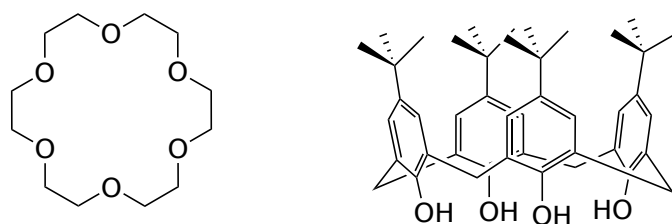


Fig. 1-1. クラウンエーテルおよびカリックスアレーンの構造

このように、人工的に生み出した分子の分子間相互作用により新たな分子機能を表現できる超分子化学について、精力的に研究が進められている。

1-3. TriQuinolite

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。特に環状化合物は、その独特な構造ゆえに直鎖状分子とは異なる物性を示す場合が多く、ホストゲスト化学や機能性分子の探索において魅力的な研究対象である。

当研究室では、キノリンを構成ユニットとする 3 量体マクロサイクルである TriQuinoline (TQ) の合成に成功している。TQ は、キノリン 3 分子が 2 位、8 位で head-to-tail 様式に逐次連結した剛直な擬平面性の環状化合物である^[23]。TQ は窒素ドーパノグラフェンの最小構造としてデザインされ、合成されたが、中心空隙には 3 つのピリジル窒素に囲まれた一原子サイズの欠損を有し、常にプロトンを選択的に捕捉した構造で単離される (Fig. 1-2)。

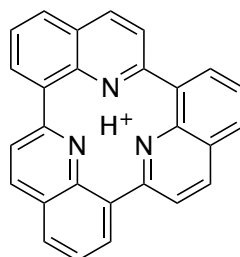


Fig. 1-2. TQ/H⁺の構造

TQ はプロトンを選択的に捕捉するホスト分子として機能すると考えられたが、TQ 中心空隙に内包されたプロトンは TQ 骨格の安定化に寄与しており、実際に塩基性条件下、TQ/H⁺の脱プロトン化を試みても TQ 骨格の分解が確認されるのみであることが示されていることから、厳密には TQ とプロトンは、可逆的な相互作用を特徴とするホスト-ゲストの関係とは言えない。このプロトン捕捉能により TQ は常に正電荷を帯び、その分子骨格からの予測に反する水溶性を示すという特異的な物性を有することが明らかとなった。

TQ/H⁺は高い平面性とカチオン性を有することから、超分子錯体形性能について評価されている。例えば、TQ の TFA 塩である TQ•TFA は、 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た (Fig. 1-3)。

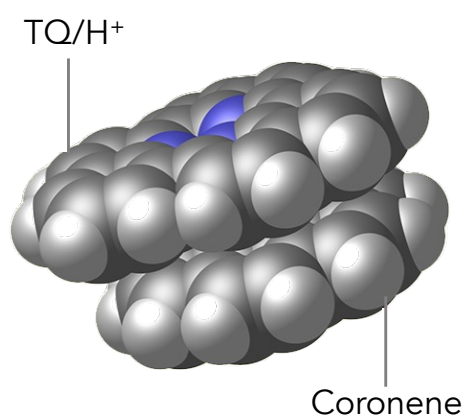


Fig. 1-3. TQ/H⁺とコロネンによる会合体の計算最適化構造 (B3LYP-D3/6-31G(d,p))

また、[12]CPP をホスト分子、TQ•TFA をゲスト分子とした超分子錯体の形成が示唆されており、主に CH- π 相互作用により錯体を形成していることが明らかとなった (Fig. 1-4)。

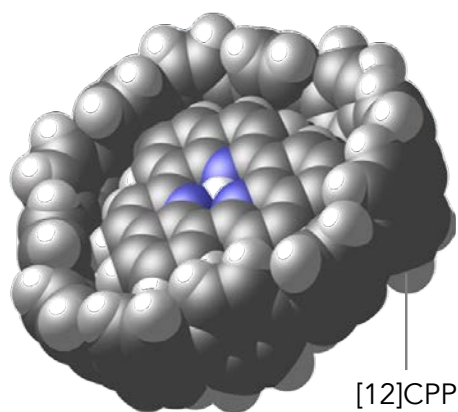


Fig. 1-4. TQ/H⁺と[12]CPP による会合体の計算最適化構造 (B3LYP-D3/6-31G(d,p))

上記の複合体は、光誘起電荷移動を生じることが TD-DFT 計算によって理論的に支持されている^[24]。

さらに TQ•TFA は水溶性を示すことから、生体内分子との相互作用にも適用可能であり、実際にトポイソメラーゼ 1 阻害試験にて強力な阻害活性が確認されたことから、TQ•TFA の薬理活性についても期待されている。

この他にも TQ/H⁺はカチオン性 π 平面を有することから、イオンペア複合体への応用^[25]が期待されるなど、TQ/H⁺は、他分子との π 相互作用を軸として、ホストゲスト化学や機能性マテリアル、医薬品リード化合物など、幅広い分野での応用が可能な分子骨格である考えられる。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、広範な技術分野に波及効果を与える可能性があり、新規マクロサイクルである TQ の機能性解明は重要な研究課題である。しかしながら、TQ/H⁺の超分子錯体形成能の応用展開や DNA との詳細な相互作用解析、機能性付与を指向した誘導体合成展開に関する研究は不十分であり、TQ 構造がもたらす機能性の知見は乏しいと言える。

1-4. 本研究の目的

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。第 2 章では TQ salt の超分子錯体形成能による超低磁場領域でのプロトン NMR 測定、第 3 章では TQ 前駆体の特殊な挙動を活用した酸化触媒の開発、第 4 章では TQ の機能性増強

を目指した新規誘導体合成法の確立、第 5 章では TQ 誘導体を利用した多環式芳香族炭化水素除去剤の開発、第 6 章では TQ 誘導体による新規 G4 リガンド探索についてそれぞれ論述する。

第2章 TQ と反芳香族ケージによる超低磁場プロトンの観測

2-1. 反芳香族性

芳香族化合物の代表例であるベンゼンは、1825 年に Faraday らによって初めて単離され、1865 年に Kekulé らによってその環状構造が提唱された。しかし、ベンゼンはその分子式から予測される不飽和性を示さず、多様な反応条件下でも顕著な安定性を示すことが発見されており、その安定性の要因について長らく議論が続いていた。この高い安定性は、単なる結合エネルギーの大きさだけでは説明できず、分子全体の電子配置や共鳴構造の寄与が重要であると考えられた。20 世紀初頭には、ヒュッケル則が提唱され、 $4n+2$ 個の共役する π 電子を有する平面環状分子が示す特異的な性質が芳香族性として定義されるに至った。芳香族化合物は、同一の分子式を持つ他の化合物と比較して相対的に高い安定性を示すことが特徴である。この芳香族性の概念は、化学反応におけるベンゼンの挙動を理解する上で非常に重要であり、多くの有機化学反応の基礎を形成している。

一方、 $4n$ 個の π 電子を有する分子は芳香族性とは対照的な性質を持ち、この特性は反芳香族性と呼ばれる。反芳香族性を有する分子は一般に不安定で、化学的にも容易に反応してしまう傾向がある。例えばシクロオクタテトラエンは 8π 電子を有するため、反芳香族性を示すと予測されていたが、実際にはシクロオクタテトラエンはおけ型配座を取り (Fig. 2-1)、 π 電子が完全に共役していないことから非芳香族性を示し、反芳香族性による不安定化を回避している^[26]。

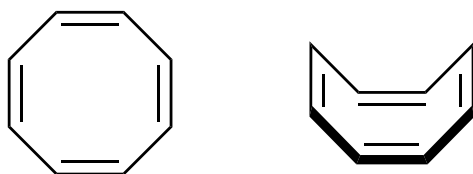


Fig. 2-1. シクロオクタテトラエンの構造と配座

シクロオクタテトラエンのように、分子が幾何学的に配座を変化させることで反芳香族性の影響を回避する例は他にも存在し、分子構造と電子配置の関係が化学的安定性に及ぼす影響についての理解を深める上で興味深い研究対象となっている。

2-2. 安定な反芳香族性化合物

ポルフィリン (Fig. 2-2) とその関連化合物であるポルフィリノイドは、基礎科学から実用的な応用まで幅広い研究対象となっている。ポルフィリンは環平面上に 18π 電子を持つことで芳香族性を示す。一方でポルフィリノイドの一つであるノルコロール (Fig. 2-2) は、ポルフィリン骨格から 2 つのメソ炭素原子が欠けた構造を持ち、環平面上に

16 π 電子を持つことから、ヒュッケル則に基づくとノルコロールは反芳香族性を示す。

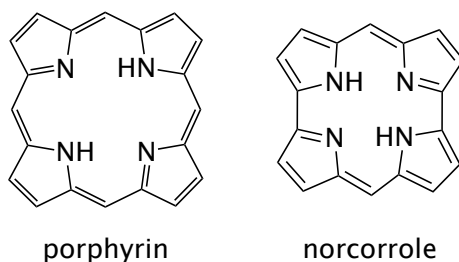


Fig. 2-2. ポルフィリン及びノルコロールの構造

ノルコロールの性質を解析するため、2008 年に鉄イオンとの錯体である Fe(III) ノルコロールの合成が報告されているが、反芳香族性による不安定性のため、速やかな二量化が確認され、単離には至っていない^[27]。一方で 2012 年に忍久保らは、Ni(II) *meso*-ジメシチルノルコロール (Fig. 2-3) の簡便な合成法を報告している^[28]。この分子は中心部分全体に強い反芳香族性を示し、不安定であると予測されたが、実際には室温下で安定しており、反芳香族でありながら安定な化合物として、新たな機能性材料への応用が期待されている。

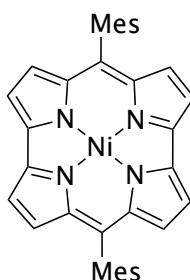
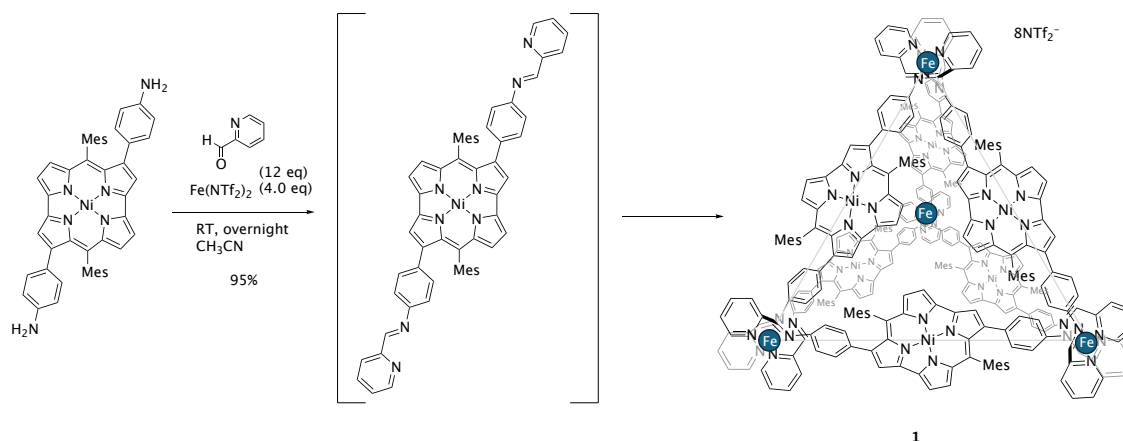


Fig. 2-3. Ni(II) *meso*-ジメシチルノルコロールの構造

2-3. 反芳香族壁のナノ空間

超分子化学においてホスト分子として用いられる配位ケージ内の空洞は、一般的に芳香族性の分子により構築されるため、「芳香族壁のナノ空間」と見なされる。芳香族壁のナノ空間は、外部磁場に曝されると芳香族分子の π 電子によってジアトロピック環電流が誘起され、誘起磁場によって内部空間の磁場が相殺されることで、内部空間の有効磁場は外部磁場よりも低くなる。これにより NMR 測定において、内部空間に存在する分子は遮蔽効果を受ける。一方、反芳香族壁に囲まれた「反芳香族壁のナノ空間」内部の分子は、反芳香族環のパラトロピック環電流により、芳香族環とは逆方向に生成する誘導磁場の影響で、有効磁場が強化される反遮蔽効果を受ける。反芳香族壁のナノ空間内部のゲスト化合物の挙動を観察するため、これまでに反芳香族壁のナノ空間の構築が試みられてきたが、このようなナノ空間を構築するには中央の空洞の周りに不安定な反

芳香族壁を正確に配置する必要があるため、非常に困難であった。しかし前述の Ni(II) meso-ジメシチルノルコロールは、反芳香族性と安定性を備えることから、反芳香族壁のナノ空間を構築するのに最適であると考えられ、2019 年に Nitschke らは、Ni(II) meso-ジメシチルノルコロールの誘導化と、鉄イオンとの動的共有結合により (Scheme 2-1)、世界初となる反芳香族壁のナノ空間を有する反芳香族ケージ **1** の合成に成功している [29]。



Scheme 2-1. 反芳香族ケージ **1** の合成

2-4. NMR シフト試薬として機能する反芳香族ケージ

1 はホスト分子として、低分子のゲスト分子を内包することが MS 測定により明らかとなっており、さらに内包されたゲスト分子は、 ^1H NMR にて通常よりも著しく低磁場シフトしたピークを示す。例えばコロネンをゲストとした場合、2 分子が **1** に内包され、通常 CD_3CN 中 8.9 ppm 付近に観測されるピークが約 8.1 ppm 低磁場シフトし、17 ppm 付近に観測されることが明らかとなった (Fig. 2-4)。このことから、反芳香族ケージ内部に存在するゲスト分子は非常に強力な反遮蔽効果を受け、NMR ピークの低磁場シフトをもたらすことが示された。このように、**1** は NMR 低磁場シフト試薬として機能する。

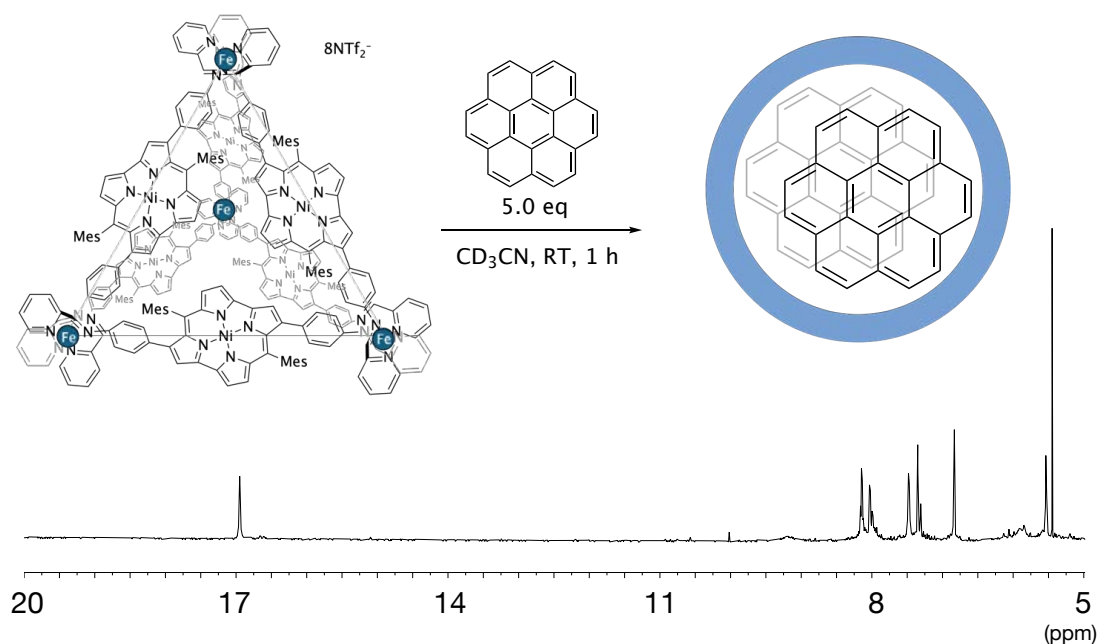


Fig. 2-4. 1 に内包されたコロネンの ^1H NMR スペクトル

2-5. 本研究の目的

TQ は、3 つのピリジル窒素の水素結合により中心空隙にプロトンを保持するが、中心プロトンは強固な水素結合により電子密度が低下し、 ^1H NMR において 22 ppm 付近の低磁場領域に観測される。そのため、1 との超分子錯体を形成させることで、反遮蔽効果により極端に低磁場シフトしたプロトンが観測されると予測された。TQ とコロネンの分子サイズは同等であり、先行研究におけるコロネンでの NMR 測定結果を踏まえれば、同様の実験によって TQ/ H^+ の中心プロトンは 30 ppm 付近まで低磁場シフトすると考えられる。30 ppm まで低磁場シフトしたプロトンは、金属ヒドリドにおいて報告例^[30]があるが、通常の有機化合物では観測できない領域のプロトンであることから、TQ と 1 による超分子錯体は化学的に興味深いものになると期待された。また、得られた超分子錯体を解析することで、ゲスト分子としての TQ/ H^+ の挙動を解明し、新たな機能性探索に繋がる知見を得ることを目的とした。

2-6. TQ•TFA と反芳香族ケージの相互作用解析

市販の Ni(II) *meso*-ジメシチルノルコロールから Nitschke らの方法により 1 を合成し、TQ•TFA と 1 の相互作用を確認するため、 ^1H NMR 測定を実施した。1 の CD_3CN 溶液に対して 5 当量の TQ•TFA を添加し、 ^1H NMR を測定したところ、TQ•TFA 由来の 22 ppm のピークよりも低磁場側にピークは観測されず、またケージ由来のピークも消失していた (Fig. 2-5)。このことから、TQ•TFA はケージ内部には取り込まれず、1 の分解を促進している可能性が示唆された。

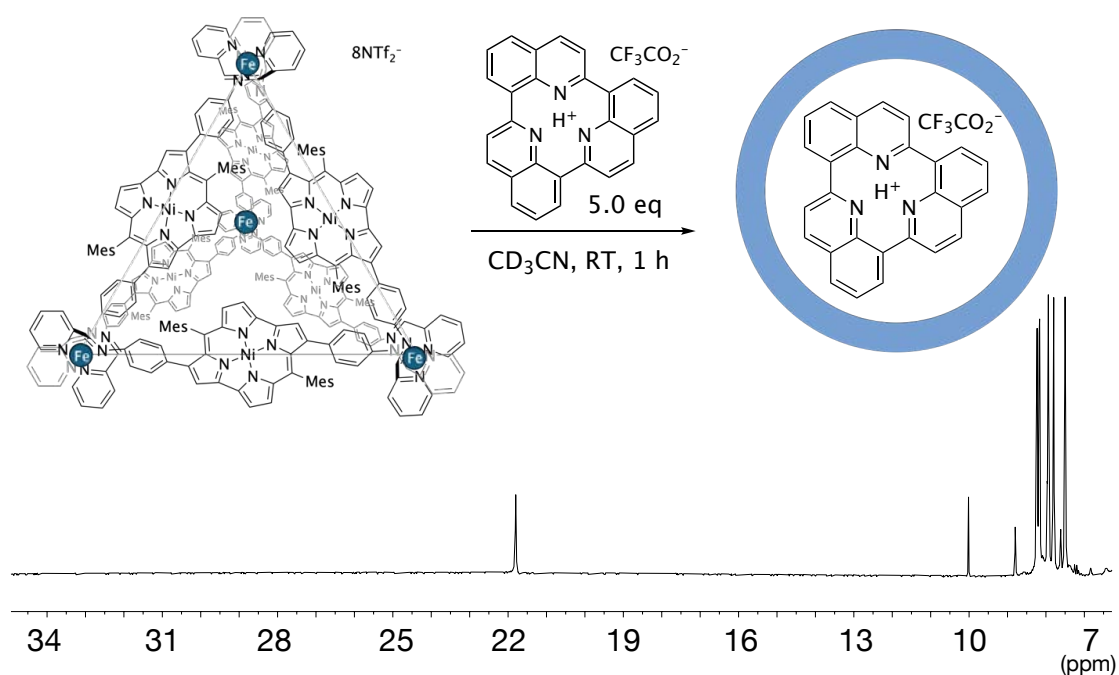
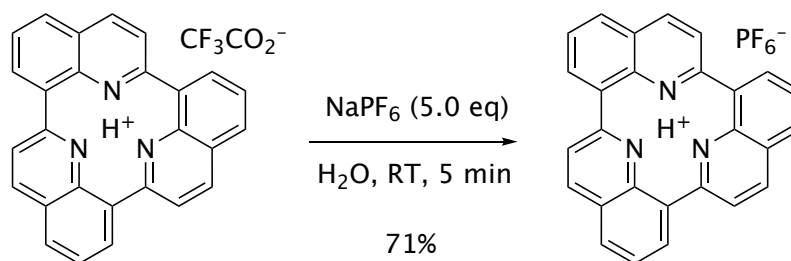


Fig. 2-5. TQ•TFA と 1 混合溶液の ^1H NMR スペクトル

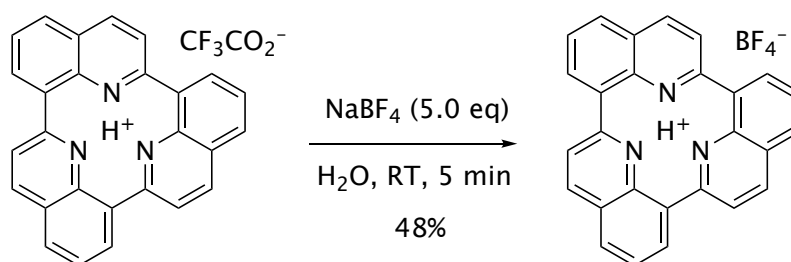
2-7. TQ•TFA のアニオン交換

1 の分解は TQ•TFA の合成時に残存した TFA によるものである可能性が考えられ、さらに TQ•TFA の CD_3CN への溶解性が低いことを考慮し、TQ/ H^+ のアニオン交換により、残存 TFA の除去と溶解性の向上を試みた。TQ•TFA を H_2O に溶解し、5 当量の NaPF_6 を添加したところ、固体の析出を確認した。固体を吸引ろ取し、 H_2O で洗浄したところ、TQ• HPF_6 が高純度で得られることが ^1H NMR、 ^{19}F NMR により明らかとなった (Scheme 2-2)。

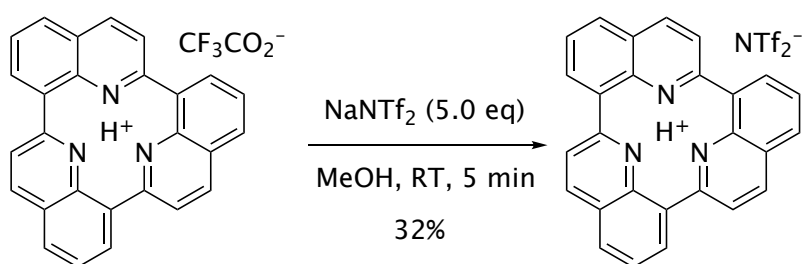


Scheme 2-2. TQ• HPF_6 の合成

また、同様の方法により、TQ• HBF_4 、TQ• Tf_2NH を合成した (Scheme 2-3, 4)。これらはいずれも収率が低いが、イオン交換後の TQ salt の溶解性によって収率が大きく変化するため、析出法ではない合成法を模索する必要がある。



Scheme 2-3. TQ•HBF₄ の合成



Scheme 2-4. TQ•NTf₂ の合成

2-8. TQ salt と反芳香族ケージの相互作用解析

合成した TQ•HPF₆ を 1 の CD₃CN 溶液に添加し、¹H NMR を測定した。その結果、TQ•TFA を用いた場合とは異なり、TQ 由来のピークのケミカルシフト値である 22 ppm よりもさらに低磁場領域にプロトンが観測され、最も低磁場に確認されたピークは 31 ppm を示した (Fig. 2-6)。このことから、TQ の中心プロトンがケージ内部にて強力な反遮蔽効果を受け、低磁場シフトしたことが示唆された。

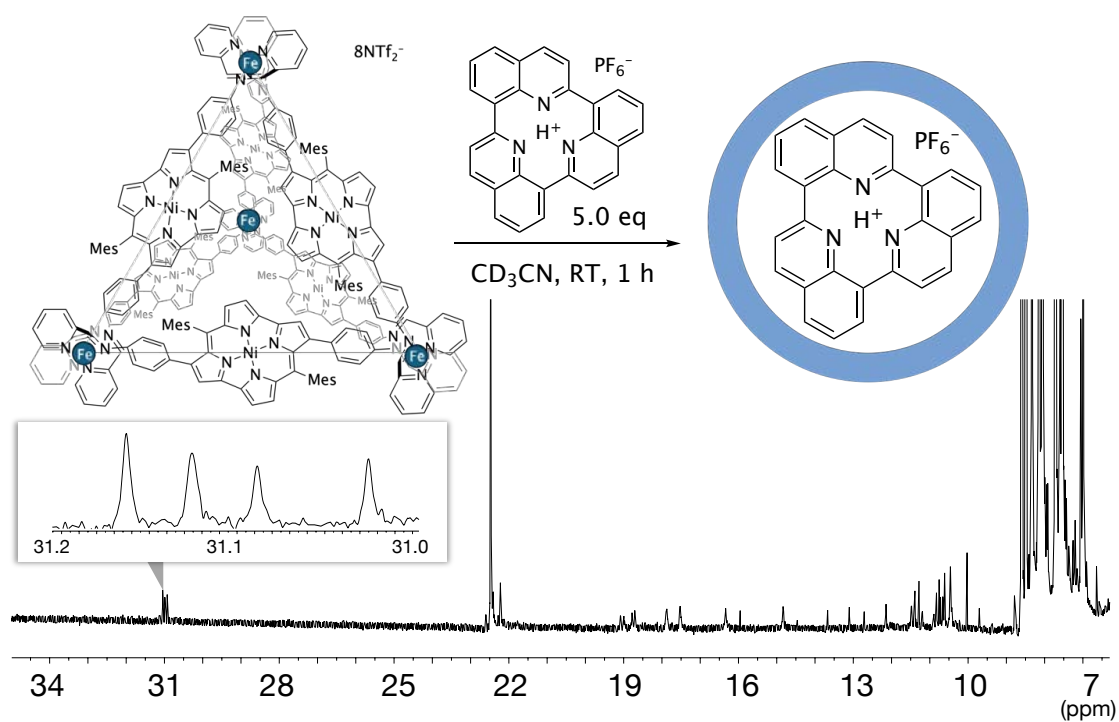


Fig. 2-6. TQ•HPF₆と1 混合溶液の¹H NMR スペクトル

なお、ピークが4本に分裂して確認されたが、4本のピークの出現過程を追跡するため、NMR 滴定試験を実施した。その結果、TQ•HPF₆を1当量添加した時点でピークが4本観測され、5当量まで加えても本数に変化は見られなかった (Fig. 2-7)。

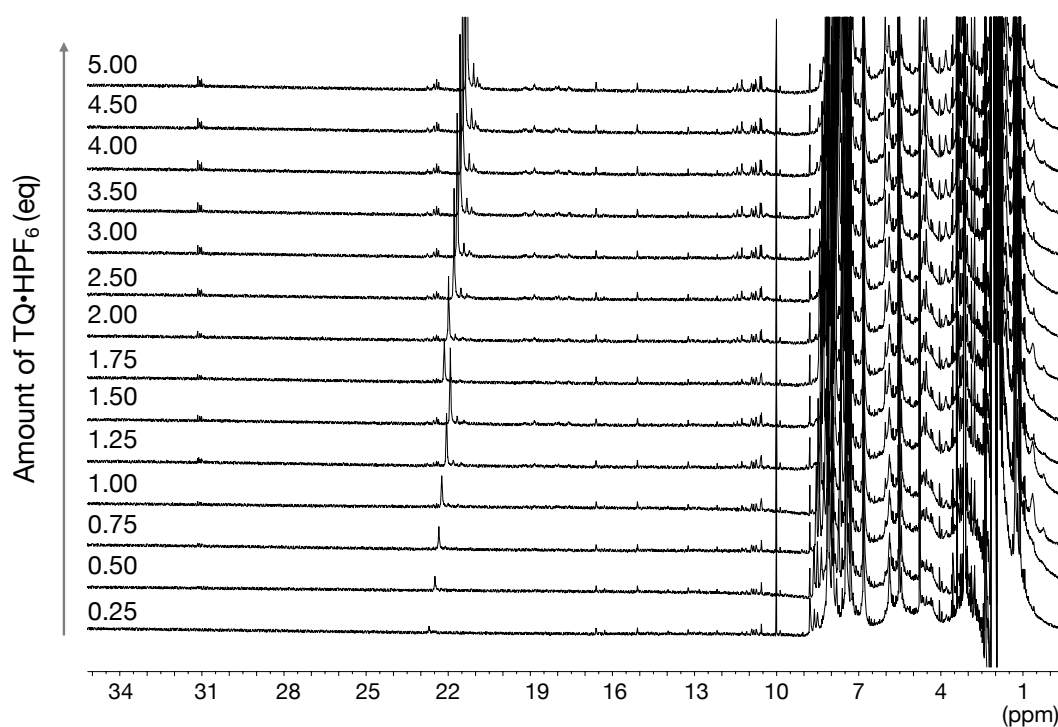


Fig. 2-7. 1 に対する $\text{TQ}\cdot\text{HPF}_6$ の ^1H NMR 滴定試験

また、1 と $\text{TQ}\cdot\text{HBF}_4$ を用いて ^1H NMR を測定したところ、 $\text{TQ}\cdot\text{HPF}_6$ の場合と同様のピークが確認された (Fig. 2-8)。一方で $\text{TQ}\cdot\text{Tf}_2\text{NH}$ を用いた場合、錯体の形成効率が悪く、31 ppm のピーク強度は低下した (Fig. 2-9)。このことから、TQ のカウンターアニオンによって錯形成の効率が変化することが明らかとなった。しかしいずれの場合も 31 ppm のピークが 4 本観測されたことから、カウンターアニオンの変更によるピーク本数への影響は確認できなかった。

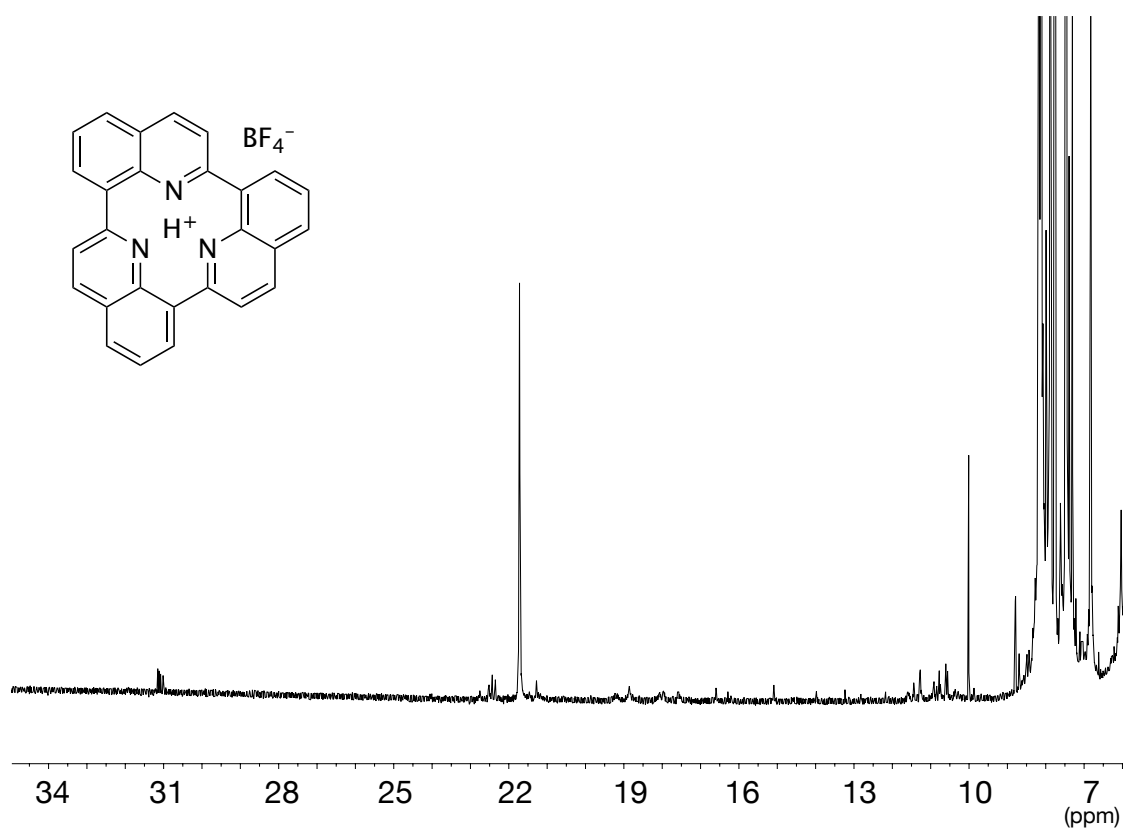


Fig. 2-8. TQ•HBF₄ と 1 混合溶液の ^1H NMR スペクトル

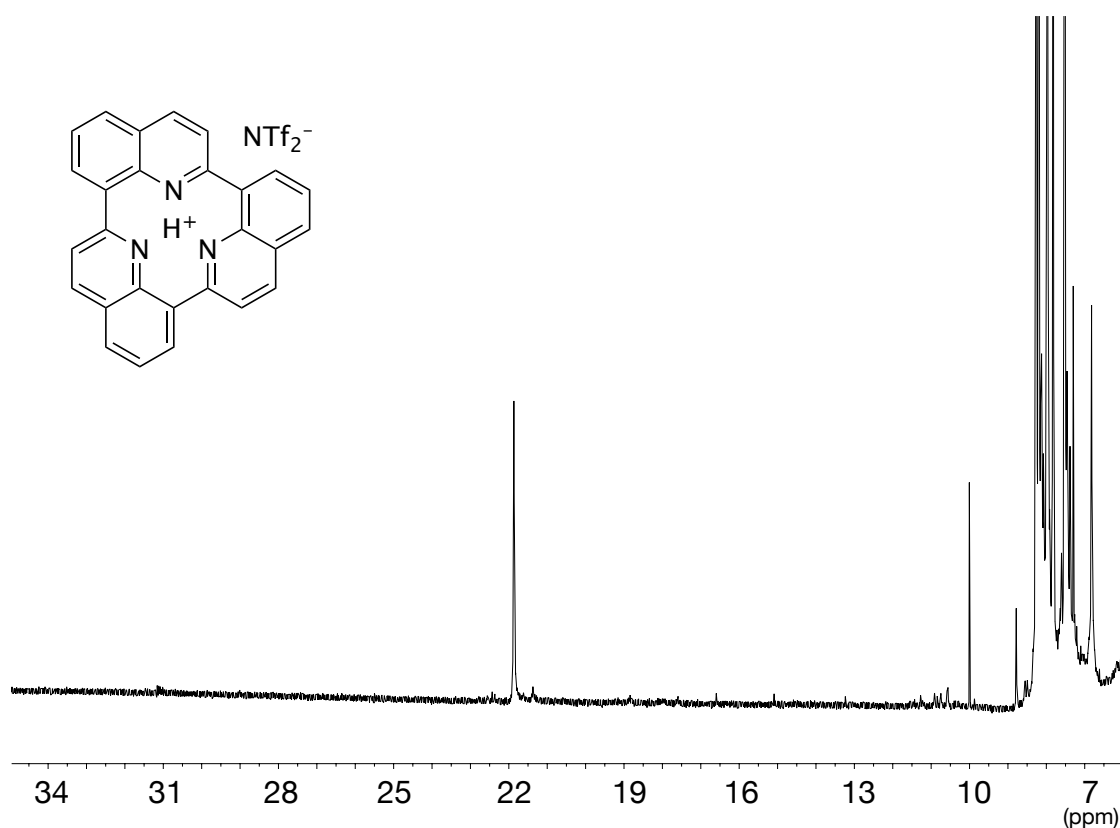


Fig. 2-9. TQ•HNTf₂ と 1 混合溶液の ¹H NMR スペクトル

2-9. 超低磁場プロトンの H⁺/D⁺交換

TQ•HPF₆ と反芳香族ケージによる超低磁場プロトンの挙動を評価するため、CD₃OD を添加することで H⁺/D⁺交換について評価した。CD₃OD によって 31 ppm のピークが減弱するならば、このピークは重水素と交換可能な TQ 中心プロトン由来のピークであると予測される。

1 mg の 1 を CD₃CN 500 μL に溶解し、TQ•HPF₆ を 5 当量になるように添加し、NMR を測定した。その後、CD₃OD を 100 μL 添加し、NMR にて追跡したところ、添加後 16 時間経過後の NMR では 31 ppm 付近にピークが観測されたものの、48 時間後には 31 ppm のピークのみが消失することが明らかとなった (Fig. 2-10)。

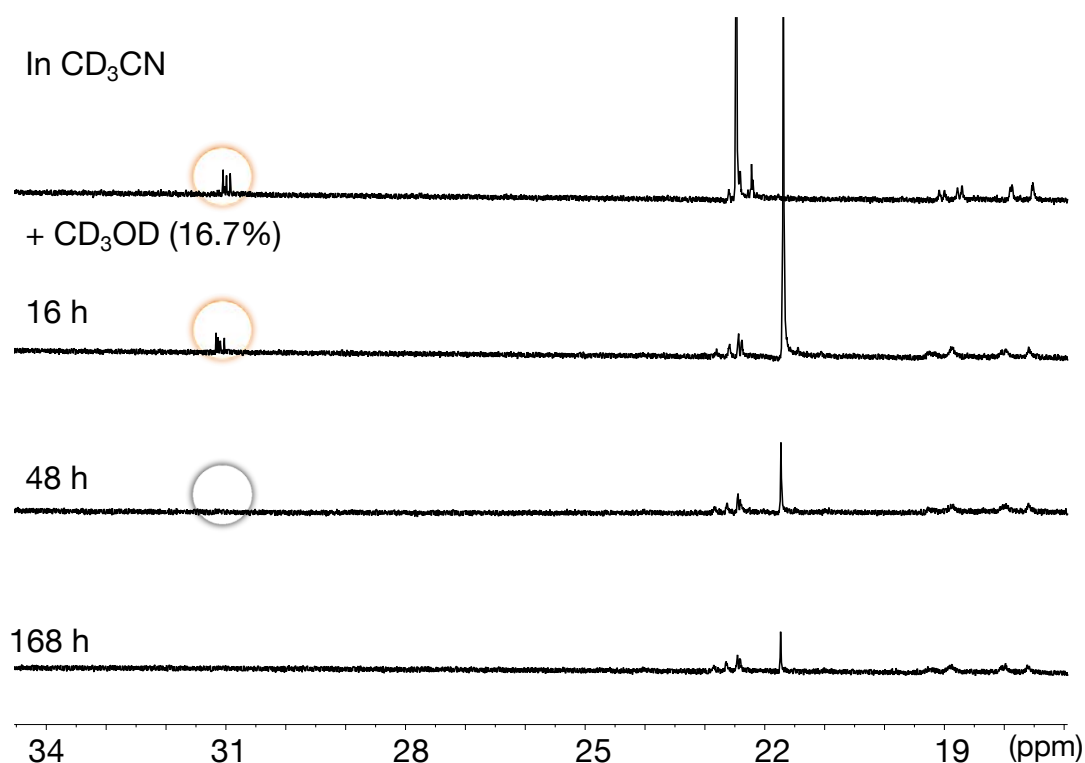


Fig. 2-10. CD_3OD 存在下での $\text{TQ}\cdot\text{HPF}_6-1$ 錯体の H^+/D^+ 交換

このことから、31 ppm のピークは D^+ との交換が観測可能であるプロトン、すなわち TQ 中心空隙に捕捉されたプロトンであると考えられる。TQ/ H^+ のプロトンは CD_3OD 中で長時間観測でき、先行研究にて半減期は 49 時間程度であるということが明らかとなっている。この特徴は、31 ppm のピーク消失が 48 時間後であったという交換速度の遅さと一致しており、本ピークは TQ/ H^+ 由来である可能性が高いと考えられる。

2-10. 超低磁場プロトンの解析

ピークが 4 本観測された要因を解析するため、ストイキオメトリーの算出を試みた。UV 滴定試験では、TQ と 1 の相互作用が弱く、TQ 由来の 370、380 nm の吸光度変化のみ確認され、1 由来のピークの顕著な吸光度の変化は確認されなかったことから、会合定数やストイキオメトリーの算出は困難であった (Fig. 2-11)。

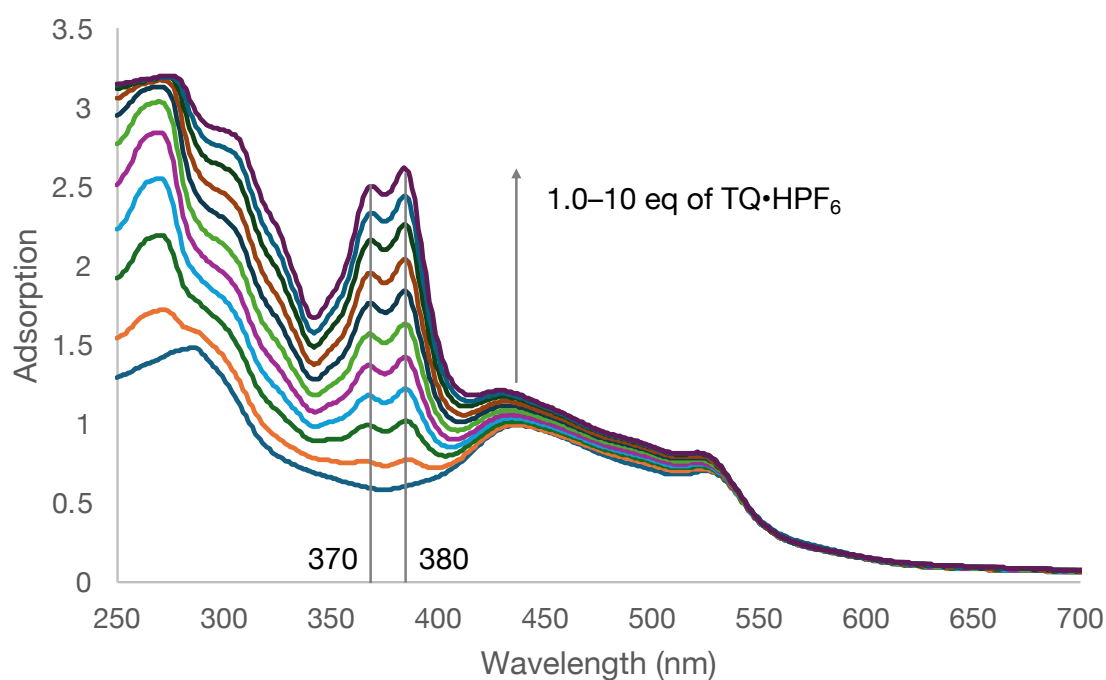


Fig. 2-11. 1 及び TQ•HPF₆を用いた UV 滴定試験

続いて、ESI-MS 測定により、1 分子あるいは 2 分子の TQ が 1 に内包された錯体のピークを検出しようと試みた。1 と TQ salt (TQ•HPF₆、TQ•HBF₄) をそれぞれ 1:1 あるいは 1:3 の比率でアセトニトリルに溶解した溶液を作成し、ポジティブイオンモードにおける Cryo spray ESI-MS 測定を行ったところ、いずれの場合でも TQ/H⁺のピークのみ確認され、その他のピークは観測されなかった。これは、TQ のプロトン捕捉能により TQ/H⁺の分子イオンピークがポジティブイオンとして検出されやすく、相対的にその他のピーク強度が低下するためであると考えられる。続いてネガティブイオンモードにおいて Cryo spray ESI-MS 測定を実施したところ、1 と 2 分子の TQ•HPF₆が会合した錯体のピークが 2 価イオンピークとして検出された (Fig. 2-12)。ピークは [M+2TQ/H⁺+2NTf₂⁻-2H]であったことから、測定中に TQ のカウンターアニオンとプロトンが酸として分離し、ケージ内に TQ2 分子が内包され、1 由来の NTf₂⁻2 分子が付加したピークとして観測されたと推測される。

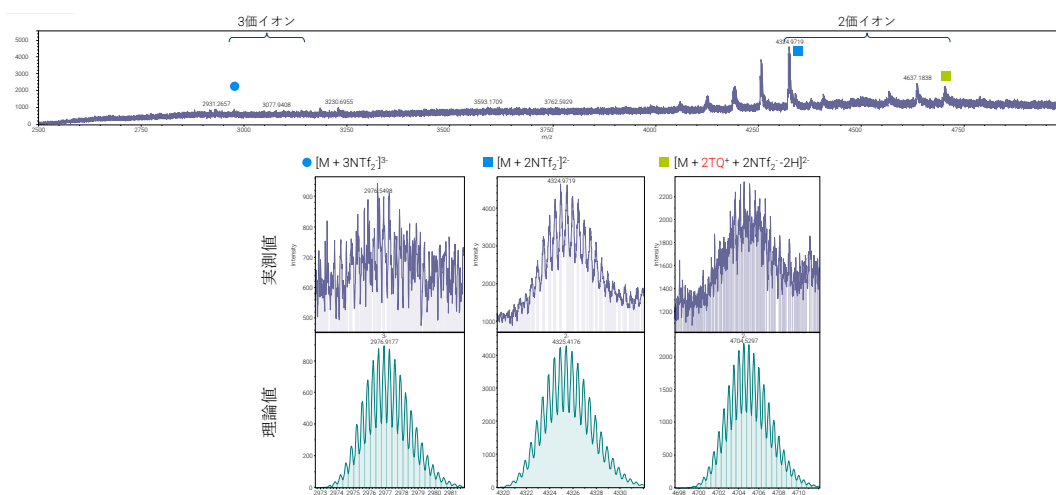


Fig. 2-12. TQ•HPF₆と1の1:1混合溶液 (CH₃CN) のMSスペクトル

また、異なるアニオンを有するTQ•HBF₄を用いてMS測定を行ったところ、TQ•HPF₆を用いた場合と同様に[M+2TQ/H⁺+2NTf₂-2H]のピークが観測された。さらに、TQのプロトンと1由来のNTf₂が酸として分離し、ケージにTQ2分子が内包され、BF₄⁻と共に検出されたピークもわずかに確認された (Fig. 2-13)。

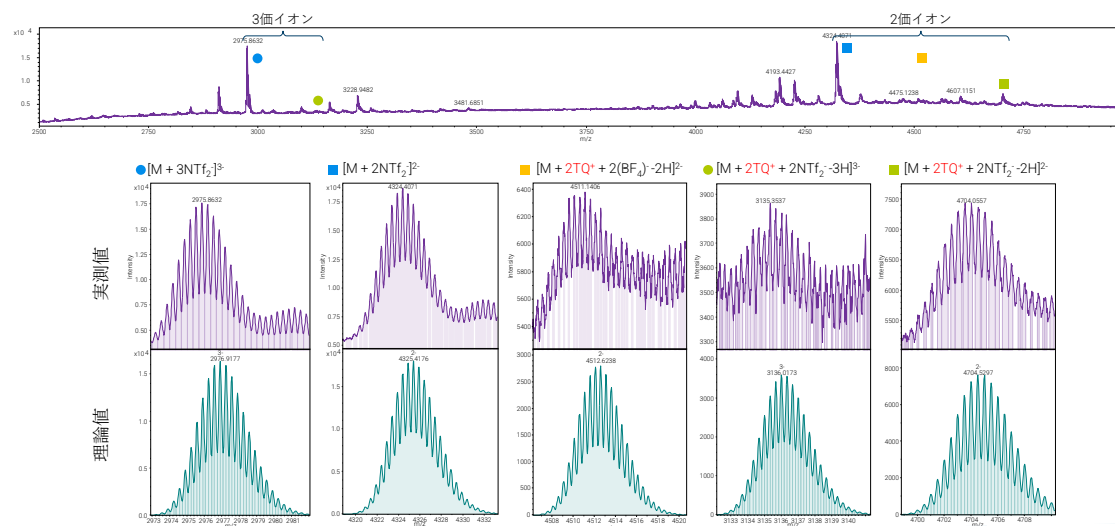


Fig. 2-13. TQ•HBF₄と1の1:1混合溶液 (CH₃CN) のMSスペクトル

MS測定により1分子のTQのみがケージに内包された錯体のピークは観測されず、¹H NMR滴定試験の結果 (Fig. 2-7) では、TQを1に対して1当量加えた時点で31 ppmに4本のピークが出現し、当量の増加により本数の変化が見られなかったことから、TQ2分子が積層した構造がケージ内腔に適合し、TQ:1 = 2:1の錯体を優先的に与える

可能性が示唆された。

TQ が 2 分子内包されることで 31 ppm に 4 本のピークが観測される理由について考察した。TQ は面不斉を有し、スタッキングして二量化することで、*meso* 体と *chiral* 体の 2 種のジアステレオマーが形成される。(Fig. 2-14)。そのため、本研究では 2 種のジアステレオマーにより複数のピークが確認された可能性がある。実際に、TQ と同様に二量化することで 2 種のジアステレオマーを与えるトルクセン (Fig. 2-15) は、ケージに内包されることで 1 種のプロトンにつき 2 本の低次場ピークを与えることが報告されている^[29]。

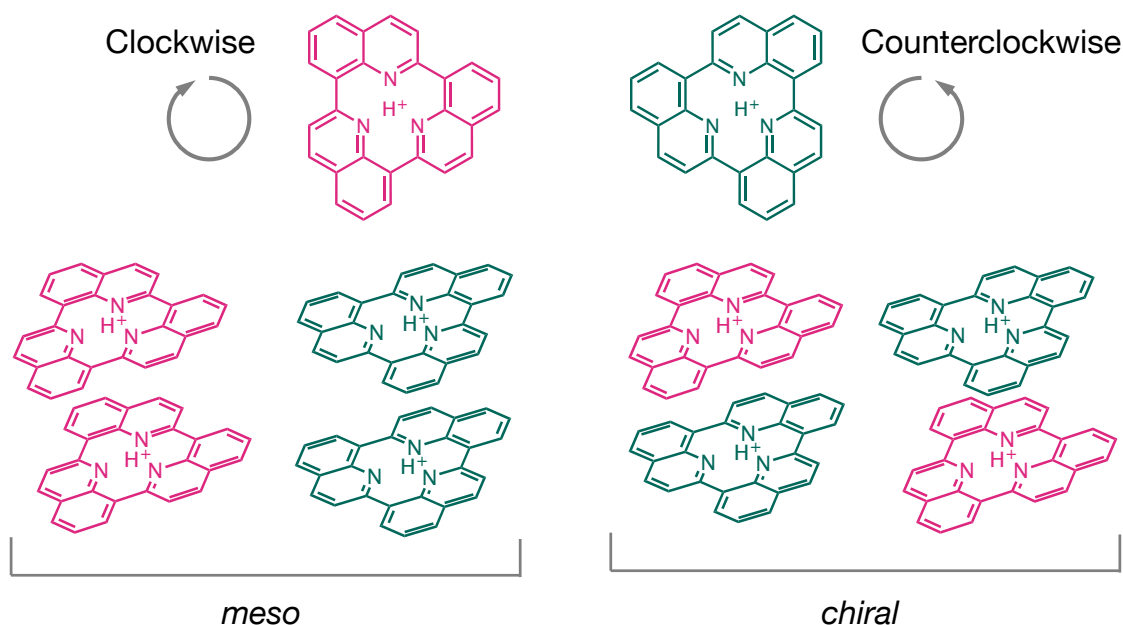


Fig. 2-14. TQ 二量体におけるジアステレオマーの構造

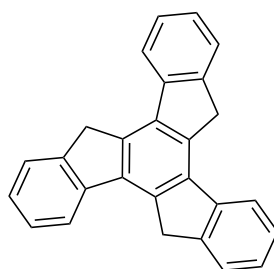


Fig. 2-15. トルクセンの構造

しかし TQ の場合、1 種の中心プロトンにつき 4 本のピークが確認されていることから、トルクセンに比べて剛直な構造である TQ の運動がケージ内で制限され、ダイマーを構成する TQ₂ 分子が区別され観測されることで、ジアステレオマー毎にピークが 2 本観測され、合計 4 本のピークが出現したと予測される。ただし、温度可変 NMR によ

り、60 °C で測定したところ、ピークのシフトは確認されたものの、31 ppm のピークの本数の変化が見られなかったことから、ケージ内部での運動が制限されている可能性は低く、詳細な理由は明らかとなっていない (Fig. 2-16)。

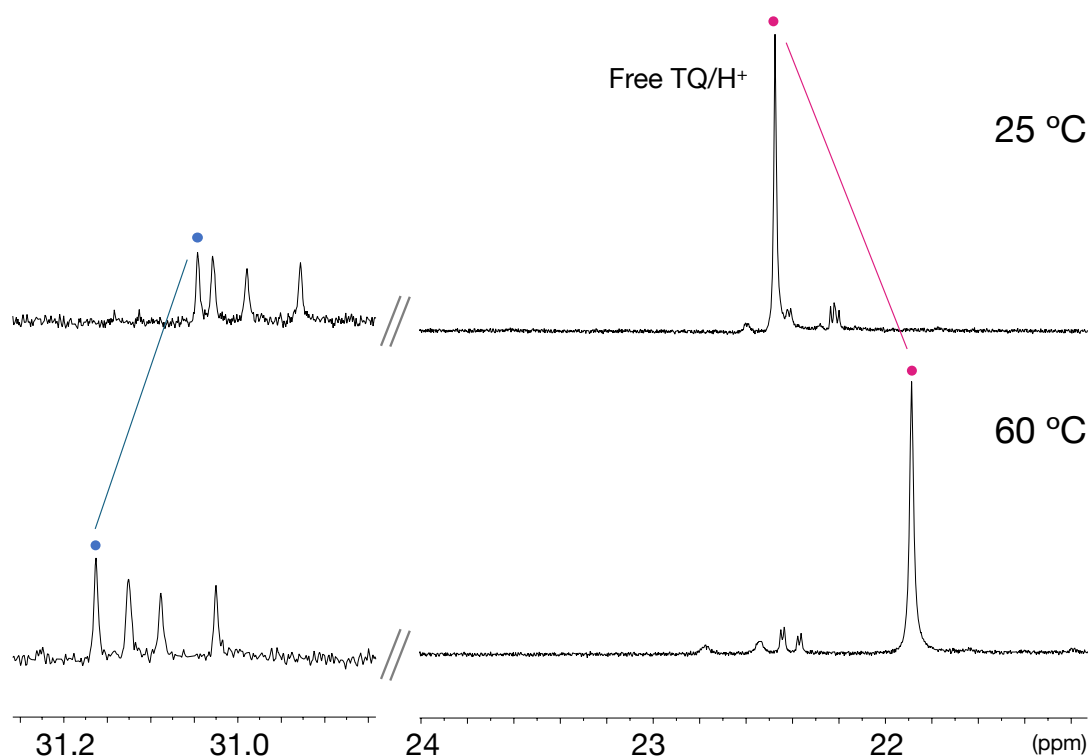


Fig. 2-16. 温度可変 NMR スペクトル

また、2 分子がスタッキングしていた場合、4 本のピークのうち 2 本ずつ NOE が観測されると考えられるが、4 本のピークが近傍に位置していることから、2D NOESY、ROESY 測定においてクロスピークの領域が重なり、NOE の観測は困難であった。1D NOESY においても同様に、ピークが近傍に位置していることから、特定のピークを飽和させることができず、31.195 ppm のピークを飽和させたところ、隣接するピークが同様に飽和し、全てのピークが消失した。錯形成の効率が悪いいため単離や結晶化が困難であり、実験的に 2 分子のスタッキング構造を確定するには至らなかった。

2-11. TQ 以外の分子による超低磁場プロトンの観測

TQ/H⁺において 30 ppm を超える低磁場プロトンを観測できたことは興味深い、TQ の他にもプロトンを強固に捕捉し、低磁場領域にシグナルを示す分子は存在する。そのため、これらの分子についても同様の検討を行い、TQ の結果と比較した。水素結合により低磁場領域にプロトンを示す化合物としてよく知られているのは 1,8-ビス (ジメチルアミノ) ナフタレン (Fig. 2-17) である。これは、二つのジメチルアミノ基によって

プロトンが強固に捕捉する塩基として機能することから、有機合成におけるプロトン除去剤として用いられることもあり、プロトンスポンジと呼ばれる。プロトンスポンジにより捕捉されたプロトンは、水素結合によって電子不足となり、重 DMSO 中で 18 ppm 付近の低磁場領域に観測されることが報告されている^[31]。また、アザカリックス[n]ピリジンは、ピリジンを窒素により架橋したカリックスアレーンの一種であり、環数に応じて対応するゲストを捕捉するホスト分子として機能する分子群の総称であるが、中でも 3 つのピリジン環により形成されるアザカリックス[3]ピリジン (Fig. 2-16) は、TQ と同様の一原子サイズの空間を有し、プロトンが強固に捕捉する性質を示すことから、置換基を調節することで BTPP のようなホスファゼン塩基よりも強力なブロンステッド有機強塩基触媒として機能することが報告されている^[32]。アザカリックス[3]ピリジンに内包されたプロトンは、3 つのピリジル窒素による水素結合によって電子不足状態となっており、¹H NMR にて 22 ppm 付近の低磁場領域に観測される。これは TQ に内包されるプロトンと同様である。

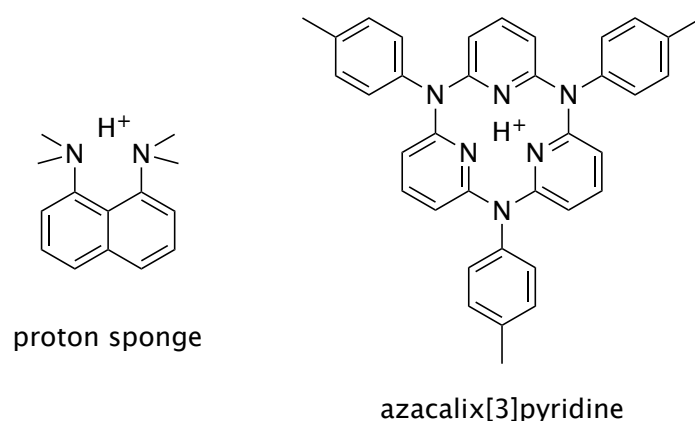


Fig. 2-17. プロトンスポンジ及びアザカリックス[3]ピリジンの構造

上記の化合物を反芳香族ケージに内包させることで、TQ と同様に超低磁場プロトンを観測できる可能性が考えられたことから、これらの化合物を用いて超低磁場領域でのプロトン観測を試みた。プロトンスポンジ・HPF₆ 2 において、TQ における実験と同様の方法で NMR 測定を実施したところ、2 由来のプロトンよりも低磁場領域にプロトンが観測されることはなく、超低磁場プロトンの観測には至らなかった (Fig. 2-18)。これはナフタレン環のサイズが小さく、反芳香族ケージとの相互作用効率が低いためだと考えられる。

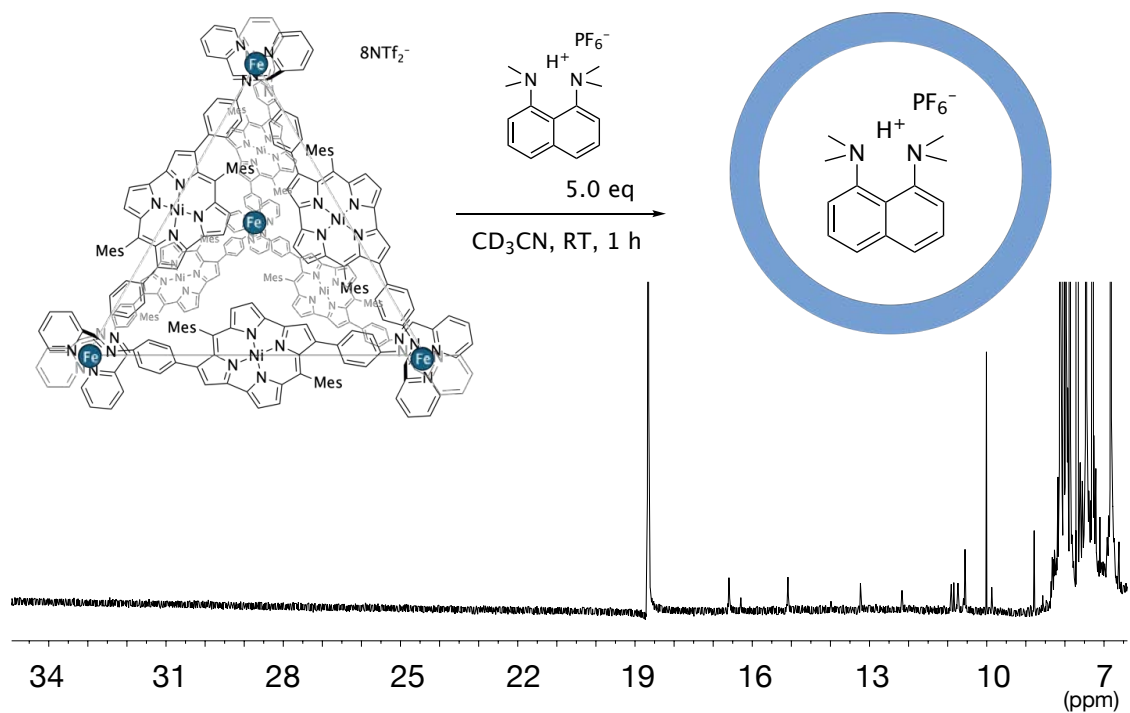


Fig. 2-18. 2 と 1 混合溶液の ^1H NMR スペクトル

また、アザカリックス[3]ピリジン $\cdot\text{HPF}_6$ 3 においても、超低磁場プロトンを観測することはできなかった (Fig. 2-19)。これは、1 の分子サイズが比較的大きいことで、反芳香族ケージ中に内包されないことが原因であると考えられる。

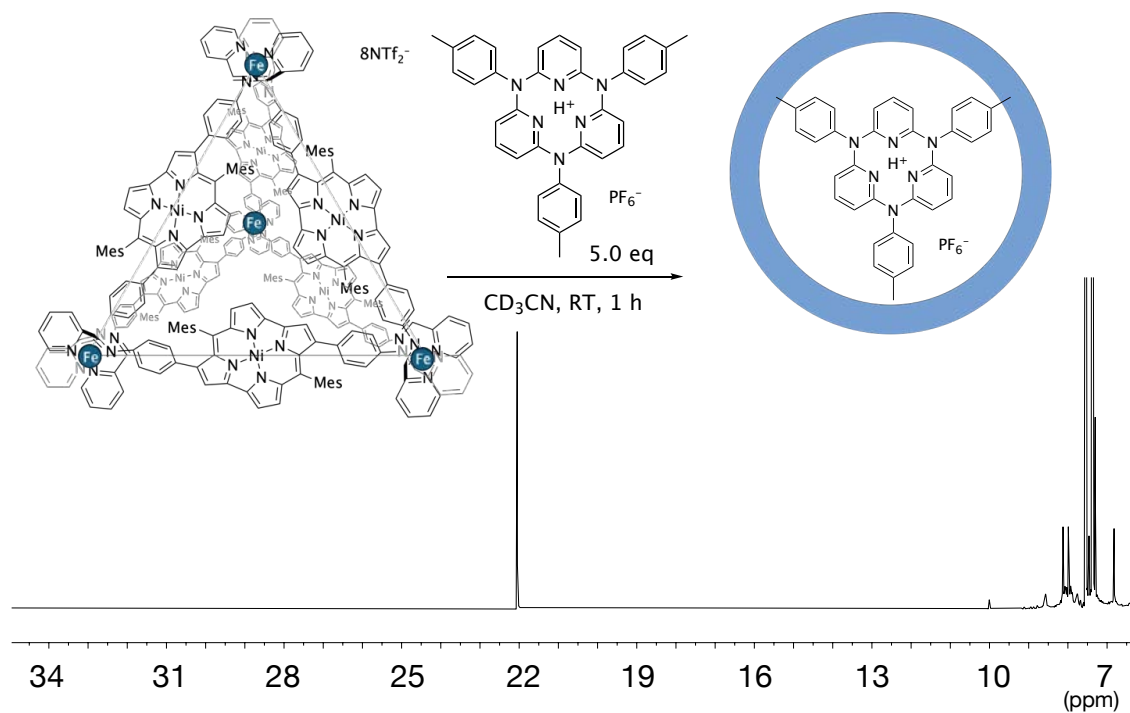


Fig. 2-19. 3 と 1 混合溶液の ^1H NMR スペクトル

以上の結果から、31 ppm のピークは、TQ のプロトン捕捉能と超分子錯体形成能が協奏的に機能することで観測されるピークであることが示された。

2-12. 結論

反芳香族ケージ 1 と TQ/H⁺の超分子錯体形成により、TQ 中心空隙に内包されるプロトンは強力な反遮蔽効果を受け、¹H NMR にて 30 ppm を超える超低磁場領域にピークが観測されることが明らかとなった。このピークは TQ 骨格の分子サイズが 1 に適切に内包されるサイズであることで確認されるピークであり、proton sponge 2、azacalix[3]pyridine 3 など分子サイズが適切ではないゲスト分子では、超低磁場領域のピークを観測することはできなかった。31 ppm のシグナルは通常の有機化合物では観測されないピークであり、TQ の特異な物理化学的特性を反映した結果であると言える。

本研究で用いた反芳香族ケージ 1 の内部空間には TQ が 2 分子包摂され安定化していることが示唆されたが、内部空間の形状や大きさに起因し、錯体形成効率が低いと考えられる。本研究での知見を元に、より広い内部空間を有するケージやその他形状のケージによる TQ 包摂挙動、カウンターアニオンの挙動を精査することで、TQ の超分子錯体を利用したアニオン種の活性化や、ケージ内部 TQ との π 相互作用による芳香族分子の選択的な取り込み等への応用が期待される。

第3章 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

3-1. TQ の合成

TQ はシンプルな構成ユニットから成る C_3 対称マクロサイクルであり、構造に起因する特異物性を発揮することが明らかとなっているが、合成段階においても特徴的な挙動を示す。

先行研究にて TQ は、環状イミニウム塩である DiQuinoline-Imine (DQ-Im) に対し、電子豊富なジエノフィルとしてブチルビニルエーテルを使用した Povarov 反応にて合成された。通常の Povarov 反応では、イミンとジエノフィルによる付加環化反応の後、キノン等の酸化剤を添加することによる脱水素化にてキノリン環を形成する必要がある。しかし、DQ-Im に対してブチルビニルエーテルを作用させた場合、酸化剤を添加していないにも関わらず反応中間体である dihydro TQ は確認されず、定量的に TQ 合成が進行した。反応機構の解析を行ったところ、反応基質である DQ-Im 自身がヒドリド受容体として作用し、反応中間体である dihydro TQ の脱水素反応を促すことで TQ を与えることが明らかとなった。ここで、DQ-Im はヒドリド受容体として dihydro TQ を酸化した後、アミン体である DiQuinoline-amine (DQ-Am) へと還元されるが、DQ-Am は空気中の酸素によって速やかに DQ-Im へと再酸化され、DQ-Im/DQ-Am 酸化還元サイクルの自発的な進行によって一連の TQ 合成反応が完結することが明らかとなった (Fig. 3-1)。

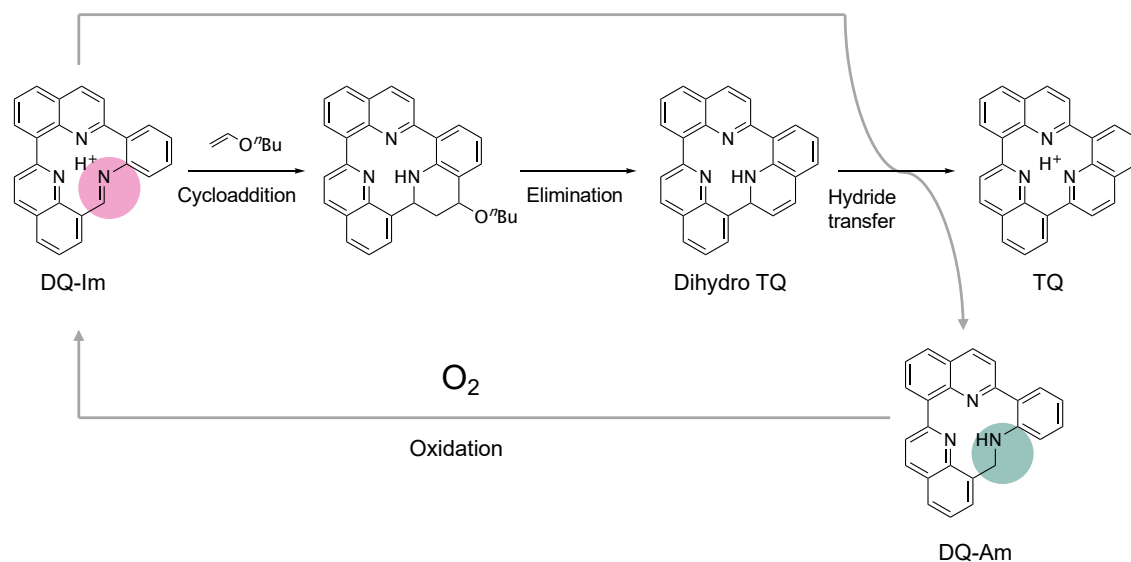


Fig. 3-1. DQ-Im/DQ-Am 酸化還元サイクルによる特殊な povarov 反応

すなわち、本反応において DQ-Im は酸化剤として機能し、さらに DQ-Am の自動酸化によって再生されることで、触媒的に酸化反応を促進したと言える。通常アミン化合物はイミンへと自発的に酸化することはなく、化学量論量の酸化剤を使用する反応^[33–35]

や、金属触媒を使用した反応^[36-38]、光触媒を使用した酸化反応^[39-41]等の介入がなければイミンへと変換することはできない。そのため、アミンである DQ-Am から空気中の酸素による速やかな酸化によってイミンである DQ-Im へと変換する現象は珍しい挙動であり、マクロサイクル構造に由来する特殊な反応例であると言える。

3-2. 研究目的

TQ の合成過程で見出された DQ-Im は、他分子からのヒドリド移動を引き起こすことで酸化剤として機能し、反応後に生じる DQ-Am は自発的に DQ-Im へと再酸化されるという特殊な挙動を示す。このことから、DQ-Im/DQ-Am サイクルを dihydro TQ 以外の基質に対して適用することで、DQ-Im は基質の脱水素反応と、DQ-Am の再酸化による DQ-Im の再生を繰り返し、空気中の酸素を実質の酸化剤とする酸化触媒として応用可能であると見込まれた。また、DQ-Im/DQ-Am サイクルに関して詳細に検討することで得られる知見は、マクロサイクル構造に起因する特殊な変換反応の一例を解明する知見となり、興味深い。そこで本研究では、DQ-Im/DQ-Am サイクルの解析及び、DQ-Im による酸化触媒反応について評価することを目的とした。

3-3. DQ-Im/DQ-Am サイクルに関する詳細な検討

DQ-Im/DQ-Am の特徴に関して検討を行うため、繰り返しの反応について評価した。DQ-Im を、TFA 塩である DQ-Im•TFA として単離し、DQ-Im•TFA の MeOH-*d*₄ 溶液に対し、1 当量の Hantzsch エステル **4a** (Fig. 3-2) を添加したところ、DQ-Im は速やかに DQ-Am へと還元され、1 時間後の NMR 測定にて約 14% の DQ-Am が DQ-Im へと再酸化されることが明らかとなった。その後、再酸化反応は継時的に進行し、12 時間後に DQ-Am は全て DQ-Im へと酸化された。生成した DQ-Im に対して再度 1 当量の **4a** を添加したところ、一度目の添加時と同様に速やかに DQ-Am が生成し、12 時間で DQ-Im を再生することが明らかとなった。3 サイクル目についても同様の傾向が確認されたことから、DQ-Im/DQ-Am サイクルは繰り返し進行させることが可能であることが示された (Fig. 3-3)。

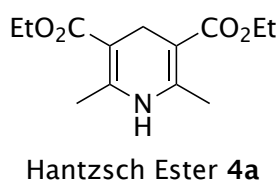


Fig.3-2. **4a** の構造

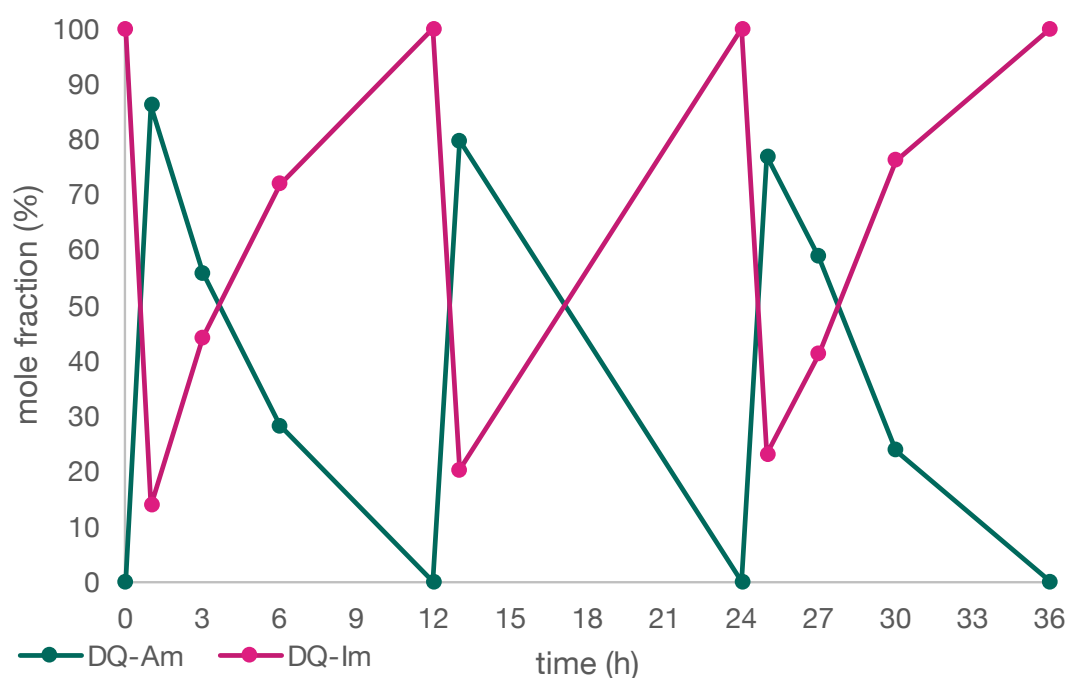


Fig. 3-3. ^1H NMR による DQ-Im/DQ-Am サイクルの追跡

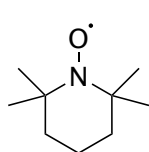
続いて DQ-Im/DQ-Am サイクルのメカニズムについて検討した。DQ-Am が自発的に酸化するに際し、これらマクロサイクルの一方あるいは両方が可視光により励起し、酸化反応を促進している場合、DQ-Im/DQ-Am サイクルはマクロサイクルの光物性による反応であると結論づけることができる。しかし DQ-Im/DQ-Am サイクルを遮光条件にて解析したところ、通常の場合との差が確認されず、問題なく DQ-Am の酸化が確認されたことから、DQ-Im あるいは DQ-Am が光増感剤として機能している可能性は排除された。

加えて、DQ-Im/DQ-Am サイクルに伴う生成物を、ペルオキシダーゼによる過酸化水素の酸素原子の賦活化と有機還元指示薬の酸化反応により青色を呈する試験紙にて確認したところ、DQ-Im/DQ-Am サイクルには過酸化水素の放出を伴うことが確認された (Fig. 3-4)。

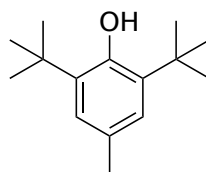


Fig. 3-4. DQ-Im/DQ-Am サイクルに伴う過酸化水素の発生

また、DQ-Am に対して、ラジカル捕捉剤である TEMPO、BHT (Fig. 3-5) を作用させたところ、DQ-Am の再酸化が阻害され、DQ-Im の生成は確認されなかった。このことから、DQ-Am の酸化にはラジカル種が関与することが示唆された。



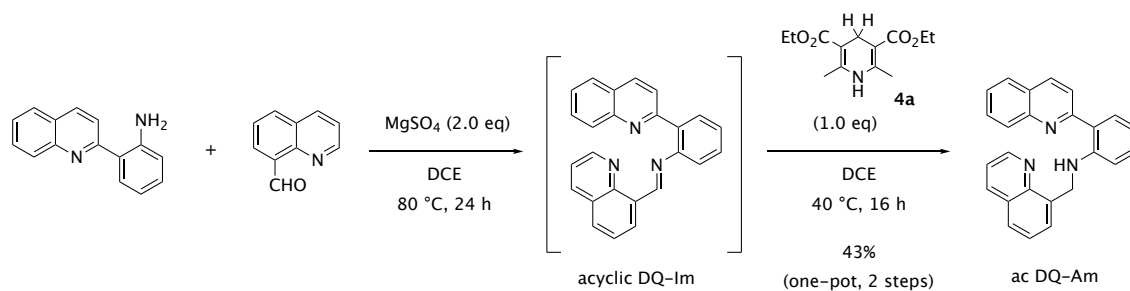
TEMPO



BHT

Fig. 3-5. TEMPO および BHT の構造

さらに、DQ-Am の再酸化において重要であると考えられる環構造について評価するため、非環状化合物の合成を試みた。2-(quinolin-2-yl) aniline と quinoline-8-carbaldehyde によるイミン形成により acyclic DQ-Im (ac DQ-Im) を合成しようと試みたが、本化合物は空気中の水に対して不安定であり単離が困難であった。そのため、イミンを形成した後に 4a にて還元することで ac DQ-Am を合成し、本化合物を非環状対照化合物として、酸素による酸化の有無について評価した。



Scheme 3-1. ac DQ-Am の合成

その結果、ac DQ-Am は酸素雰囲気下、室温で 48 時間経過後も酸化されず、安定して存在することが示された。このことから、DQ-Am の酸化には環状構造が必須であることが明らかとなった。

以上のことから、DQ-Im/DQ-Am サイクルの反応機構について推定した。DQ-Im-TFA の中心に位置するプロトンは、重アセトニトリル中 ^1H NMR で 20.4ppm に観測され、TQ と同様に常に中心に捕捉された状態で確認される。そのため DQ-Im は、プロトンにより活性化したイミンであるとみなすことができ、その結果弱い還元剤である **4a** による DQ-Am への瞬時の還元と、それに伴う Hantzsch エステル酸化体ピリジニウム塩 **4a'** の形成を進行させると考えられる。TEMPO と BHT による DQ-Im/DQ-Am サイクルの阻害を考慮すると、本サイクルにはラジカル種が関与している可能性が高く、ラジカルカチオンがスーパーオキシドラジカルアニオンと共に形成され、これが過酸化水素の生成を伴ってラジカルカチオンをイミニウムカチオン DQ-Im に変換する役割を担っていると推定された (Fig. 3-6)。TEMPO は、スーパーオキシドラジカルアニオンから過酸化水素への変換を仲介することが報告されており^[42]、それによってラジカルカチオンから DQ-Im への変換が妨げられ、複雑な反応混合物が得られたと考えられる。

また、ac DQ-Am では酸化反応が確認されなかったことから、DQ-Am の酸化過程は、DQ-Am がラジカルカチオンを経由して、平面性の高い剛直な DQ-Im を与えることでの安定化を駆動力とすると考えられる。

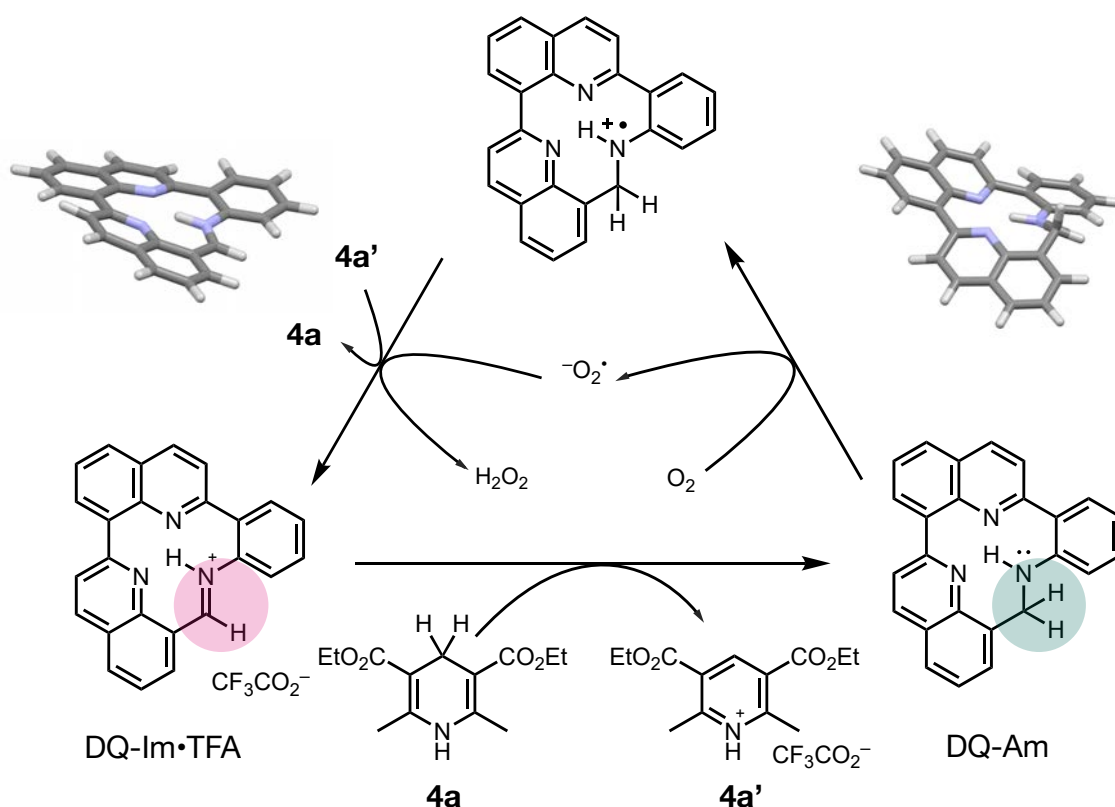


Fig. 3-6. DQ-lm/DQ-Am サイクルの推定反応機構

3-4. DQ-lm による触媒的酸化反応

DQ-lm/DQ-Am サイクルを利用することで、空気中の酸素を酸化剤とするヒドリド酸化反応を触媒することが可能であると予測されたことから、DQ-lm による酸化反応について検討を行った。種々の基質と 5 mol% の DQ-lm•TFA を CD₃OD 中 40 °C で反応させたところ、Fig. 3-7 に示す化合物を基質とした場合における酸化反応は確認されなかった。反応温度を 70 °C まで引き上げることで反応の促進を試みたが、DQ-lm の分解が確認されたため、昇温による反応促進は見込めないことが明らかとなった。

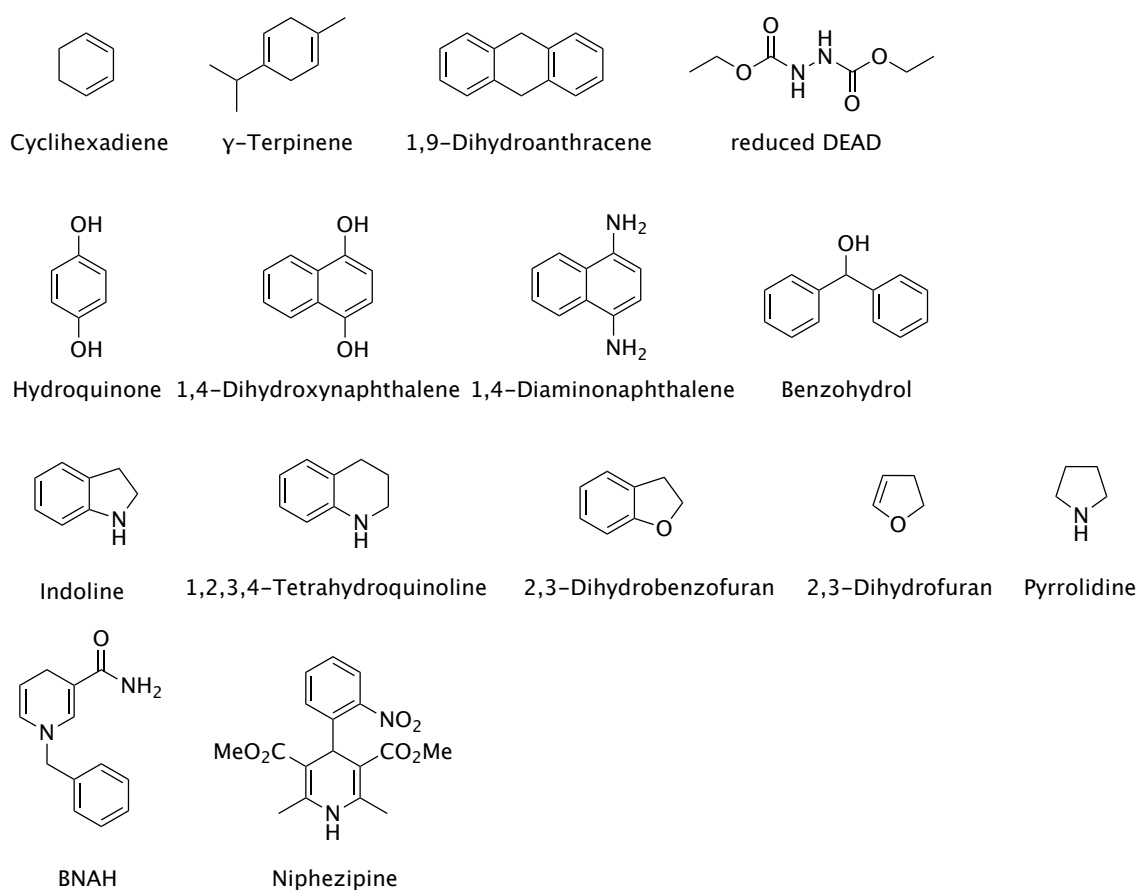


Fig. 3-7. DQ-Im による酸化反応が進行しなかった基質の構造

DQ-Im と同様にヒドリド受容体として機能する 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン (DDQ) は、酸化剤としてシクロヘキサジエンの芳香族化^[43]やベンジルアルコールの酸化^[44]を促すことが報告されているが、DQ-Im はいずれの基質においても酸化反応を進行させることはなかった。このことから、DQ-Im は DDQ に比して求電子性が低いことが示された。

一方で、優れたヒドリドドナーとして知られる Hantzsch エステル **4a** にて DQ-Im による触媒的酸化を確認した。¹H NMR での追跡により、本反応は 5 mol% の DQ-Im・TFA を触媒として用いることで、CD₃OD 中 40 °C で脱水素反応が完全に進行し、対応する酸化生成物を与えることが明らかとなった。また、種々のジヒドロピリジン誘導体 **4b-4d** (Fig. 3-8) を合成し、反応速度を ¹H NMR で追跡したところ、反応終了までの時間はエステル部分と 2,6 位の置換基に依存し、立体障害の最も少ない **4a** の反応は 12 時間以内に完了する一方で、嵩高い置換基を持つ誘導体である **4c**、**4d** の反応速度は低下することが示された (Fig. 3-9)。

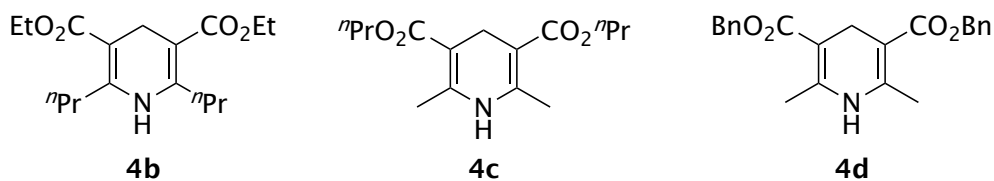
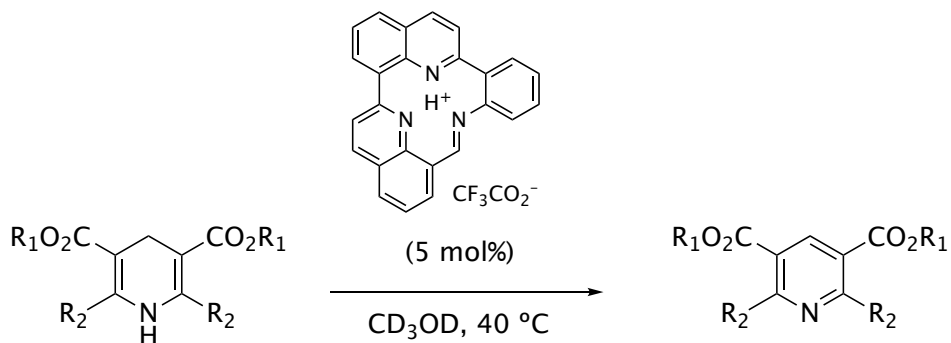


Fig. 3-8. Hantzsch エステル誘導体の構造



Scheme 3-2. DQ-Im•TFA による Hantzsch エステル誘導体の触媒的酸化反応

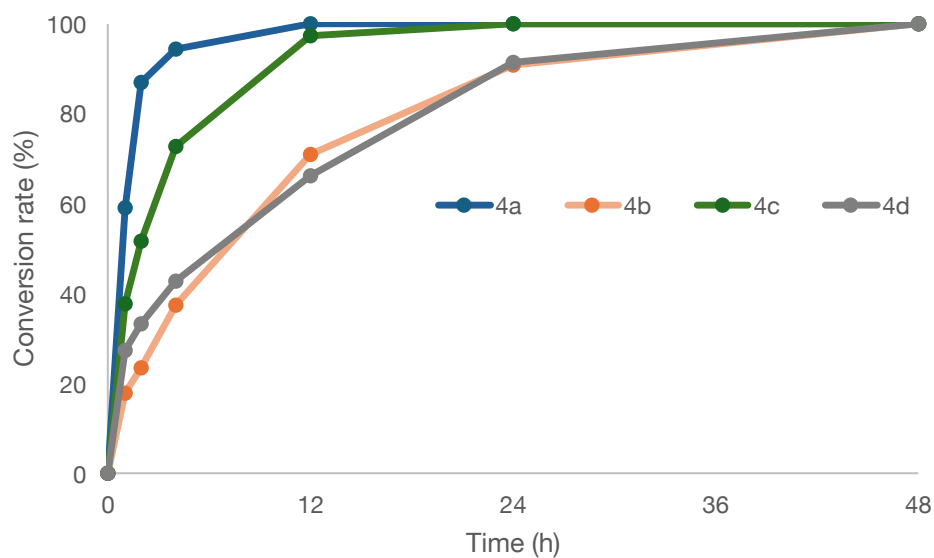
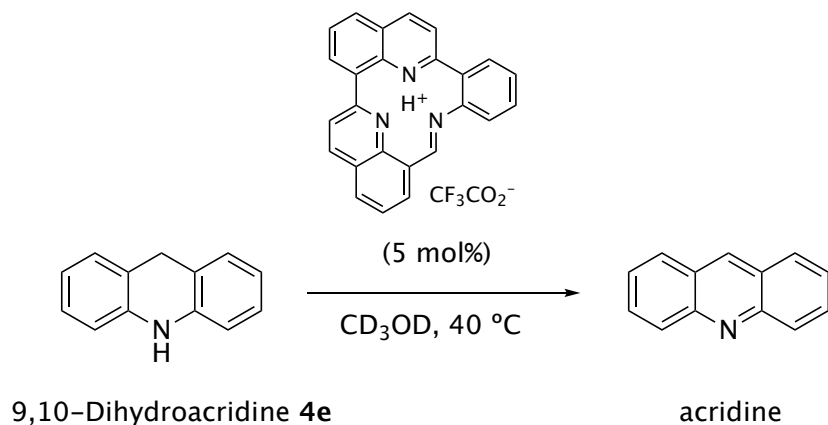


Fig. 3-9. DQ-Im•TFA による Hantzsch エステル誘導体 **4a-4d** の触媒的酸化

また、9,10-ジヒドロアクリジン **4e** においても酸化反応が触媒されることが明らかとなった (Fig. 3-10)。



Scheme 3-3. DQ-lm•TFA による 9,10-dihydroacridine **4e** の触媒的酸化反応.

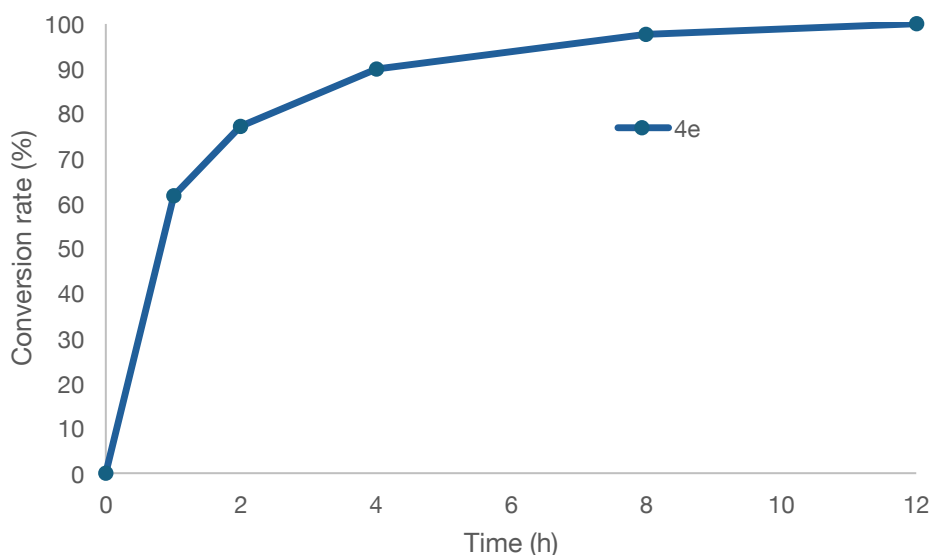


Fig. 3-10. DQ-lm•TFA による 9,10-ジヒドロアクリジン **4e** の触媒的酸化

一方で、**4a**、**4e** よりも優れたヒドリドドナーである BNAH^[45] (Fig. 3-7) における酸化反応は確認されなかったことから、本反応は立体障害による影響を顕著に受けることが示された。以上の結果より、DQ-lm は立体障害の小さいジヒドロピリジン骨格を有する基質を触媒的に酸化する機能を有することが明らかとなった。

3-5. 結論

TQ 前駆体である剛直な平面状イミニウム塩 DQ-lm が、分子状酸素を唯一の酸化剤として、Hantzsch エステル誘導体 **4a-4d** および 9,10-ジヒドロアクリジン **4e** の触媒的酸化を促進可能であることを明らかにした。DQ-Am からの DQ-lm の再生は、本分子の特徴である剛直な平面構造と中心空隙におけるプロトン捕捉能によるものと考えられる。

第 4 章 新規 TQ 誘導体 Q2Qz1 の合成法開発

4-1. TQ 誘導体の合成

有機合成化学の有用性は、既存の化合物に構造修飾を施し、新規物性の付与、及び機能変化を可能とする点にある。有機合成化学の黎明から 200 年程度の歴史を経て、合成化学的アプローチは大幅に発展し、合成可能な分子骨格の自由度は飛躍的に高まったが、ブロック遊びのように必要なパーツを狙った箇所にて着脱するような手法は未だ存在しない。そのため、目的の化合物を合成するには出発物資と反応条件の綿密な検討が必要であり、目的物が特殊な分子であるほど合成難易度は上昇する傾向にある。本研究の対象である TQ も例外ではなく、TQ はクロスカップリングや分子内求核置換反応による環化など、通常考えられる手法では合成困難で、最大でも合成収率は 6% に留まっていた (Fig. 4-1)。

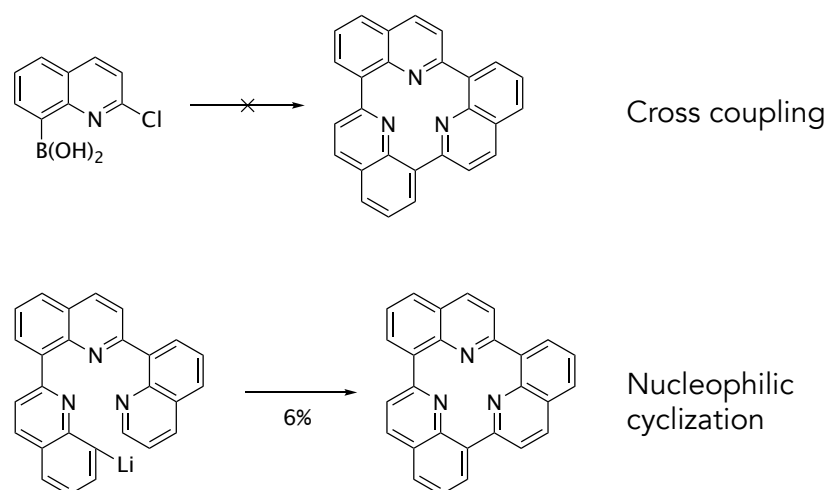
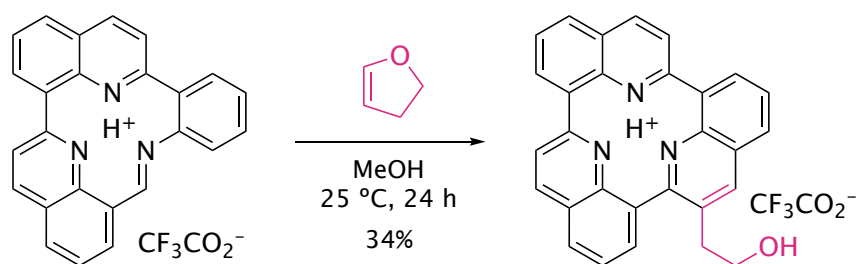


Fig. 4-1. TQ 合成に使用できない合成手法 (H^+ は省略)

抜本的な合成法の見直しを経て、TQ は DQ-Im に対するブチルビニルエーテルの付加環化反応とアルコールの脱離、DQ-Im/DQ-Am サイクルによる酸化反応によって合成されたが、本手法における最初のステップである付加環化に使用可能な基質は電子豊富なジエノフィルに限られることから、本合成手法は網羅的な TQ 誘導体合成に適用することができない。先行研究にて、ジエノフィルとして 2,3-ジヒドロフランを用いることで、TQ 誘導体である hydroxyethyl TQ の合成が達成されているものの (Scheme 4-1)、合成収率は低く、自由度の高い構造修飾が妨げられていた。このような背景により、これまで TQ に対して自由に構造修飾を施し、新規物性の精査を網羅的に行うための合成手法は存在しなかった。



Scheme 4-1. hydroxyethyl TQ•TFA の合成

TQ の機能開拓を進める上では、種々の誘導体を合成し、分子の物性を調節し得ることが望ましい。そのため、網羅的な TQ 誘導体合成法の確立は重要な研究課題である。しかし網羅的な TQ 誘導体合成法を確立するには、DQ-lm に代わる新たな TQ 前駆体をデザインし、新規合成法を開発する必要があると考えられた。

4-2. 分子の平面性

分子の平面性は、有機化学および材料科学において重要な特性の一つであり、その分子の物性や機能性に深く影響を与える要素である。平面性を有する分子は、結晶構造の形成、電子的性質、光学的特性、そして分子間相互作用において特徴的な挙動を示すことが知られている。そのため、分子設計において平面性を制御することは、機能性分子の開発や新材料の創製において重要な課題となっている。

平面性がもたらす利点の一つは、分子内および分子間の π - π 相互作用を強化する点である。芳香族化合物や共役系を持つ分子では、平面性を有する構造は π 軌道の重なりを最大化し、エネルギー的に安定した積層構造を形成しやすい。この特性は、分子間相互作用が重要となる材料、例えば有機半導体や有機光エレクトロニクスデバイスにおいて特に重要であり、平面性が高いほど電子の移動度が向上し、デバイス効率の向上が期待できる^[46]。

また、平面性の高い分子は、DNA と特異的に結合する能力を持つことが多い。特に、芳香族平面分子は分子間の π - π スタッキング相互作用によって DNA の二重らせん構造にインターカレートし、安定化されることで DNA 損傷を引き起こし、複製や転写を阻害することで抗腫瘍活性を示す。例えば、抗がん剤として知られるドキソルビシンやエトポシドは、DNA とのインターカレーションを介して DNA 複製や転写を阻害し、がん細胞の増殖を抑制する。

もっとも、平面性の向上は必ずしも利点をもたらすことばかりではなく、分子の積層による溶解性の低下や、生体内分子との非特異的相互作用によるオフターゲット毒性の発現など、デメリットにつながることも多い^[47]。しかし分子設計において、平面性という物性を増強することは、分子間相互作用の増強による機能発現につながる有用な機能開拓手法である。

4-3. TQ の平面性

TQ は平面性の高い芳香族化合物であるが、TQ のキノリン 3 位と隣接キノリン 7 位の水素原子間の立体的反発により、TQ は完全な平面構造を形成できない。実際に TQ の平面性を評価するために、TQ 上の各原子点から導いた最小二乗平面と各原子点との距離を算出したところ、最も遠い原子との距離は 0.6 Å 程度と、わずかにねじれた構造を有することが示唆された (Fig. 4-2, 3)。

```
0.002950298514280707 * x + 0.00017809190284689969 * y + 0.9999956320014357 * z + 0.00021062520387456026 = 0
nv [2.95029851e-03 1.78091903e-04 9.99995632e-01]
ds2 [ 0.14008732 -0.01181712 -0.02757585 0.09229712 0.21419479 0.24207732
0.21176004 0.11930395 0.30140326 0.35502273 -0.09394036 0.22377405
-0.15225051 -0.00945118 -0.32625428 0.02723548 -0.31502417 -0.48629495
0.21311263 -0.12151857 0.20718785 -0.45324234 0.30678469 -0.0919558
0.44116308 0.17641736 0.03857295 0.20990564 -0.13289718 0.09115648
0.31431377 -0.36319946 -0.09585349 -0.10972314 0.12709696 -0.21923821
0.07245398 -0.13813346 0.08469174 0.27199699 0.03171065 -0.54360458
0.04521798 0.11707372 -0.37847669 -0.6055612 ]
ds2_abs [0.14008732 0.01181712 0.02757585 0.09229712 0.21419479 0.24207732
0.21176004 0.11930395 0.30140326 0.35502273 0.09394036 0.22377405
0.15225051 0.00945118 0.32625428 0.02723548 0.31502417 0.48629495
0.21311263 0.12151857 0.20718785 0.45324234 0.30678469 0.0919558
0.44116308 0.17641736 0.03857295 0.20990564 0.13289718 0.09115648
0.31431377 0.36319946 0.09585349 0.10972314 0.12709696 0.21923821
0.07245398 0.13813346 0.08469174 0.27199699 0.03171065 0.54360458
0.04521798 0.11707372 0.37847669 0.6055612 ]
mean 0.2033048929830457
STD 0.14636742804548245
MAX 0.6055612011904993
```

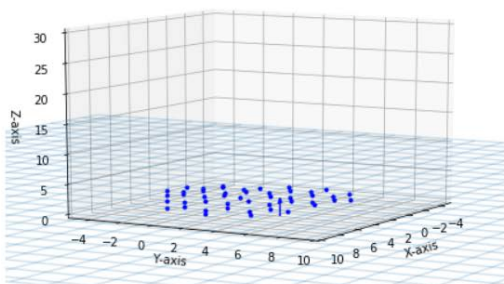


Fig. 4-2. TQ 骨格における最小二乗平面と各原始点との距離の平均、標準誤差、最大値



Fig. 4-3. TQ の側面図

このように、TQ は完全平面構造を形成しないことから、TQ の平面性を向上させる手法を見出すことにより、他分子との π 相互作用の増強を図ることが可能であると考えられた。

4-4. 新規 TQ 誘導体 Q2Qz1

TQ はキノリン 3 分子から構成されるが、キノリン 1 分子をキナゾリンに変換した DiQuinoline-MonoQuinazoline (Q2Qz1, Fig. 4-4) は、キノリン 3 位と隣接キノリン 7 位の水素原子間における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 位の水素間に水素結合の形成が見込まれ、平面性が向上すると予測された。

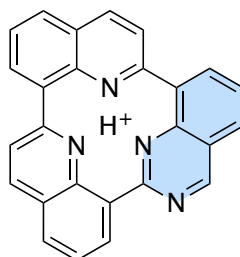


Fig. 4-4. Q2Qz1 の構造

実際に上述の方法で Q2Qz1 の平面性を評価したところ、最小二乗平面から最も遠い原子との距離は 0.001 Å と見積もられたことから、Q2Qz1 は TQ に比して高い平面性を有すると考えられる (Fig. 4-5, 6)。

```
-1.0909873363323593e-05 * x + -3.633498936814997e-06 * y + -0.9999999999338863 * z + -3.349526148556709e-05 = 0
nv [-1.09098734e-05 -3.63349894e-06 -1.00000000e+00]
ds2 [ 2.08528022e-04 -5.63735272e-05 -1.90756741e-05 1.36985990e-04
3.87159049e-04 4.72670175e-04 1.62304619e-04 6.50536618e-05
5.10285674e-04 7.19300751e-04 -1.08649297e-04 1.31234154e-04
-1.40462500e-04 -3.11270847e-05 -2.48545937e-04 -1.26619062e-05
-2.42175637e-04 -3.46648319e-04 1.04131087e-04 -1.17607687e-04
1.50261839e-04 -3.25915460e-04 1.74568993e-04 -1.06838806e-04
2.34259320e-04 1.67367404e-04 -1.21098914e-04 4.65824241e-04
-3.65246106e-04 4.16805276e-04 7.05037806e-04 -9.01380136e-04
-5.02332075e-05 -3.73897687e-04 7.55456531e-04 -1.67595821e-04
-8.74586029e-05 -9.86566014e-05 5.74049433e-05 1.33978624e-04
-8.86606056e-04 6.68044669e-05 -1.20987474e-03 -7.47522181e-05
-1.32540706e-04]
ds2_abs [2.08528022e-04 5.63735272e-05 1.90756741e-05 1.36985990e-04
3.87159049e-04 4.72670175e-04 1.62304619e-04 6.50536618e-05
5.10285674e-04 7.19300751e-04 1.08649297e-04 1.31234154e-04
1.40462500e-04 3.11270847e-05 2.48545937e-04 1.26619062e-05
2.42175637e-04 3.46648319e-04 1.04131087e-04 1.17607687e-04
1.50261839e-04 3.25915460e-04 1.74568993e-04 1.06838806e-04
2.34259320e-04 1.67367404e-04 1.21098914e-04 4.65824241e-04
3.65246106e-04 4.16805276e-04 7.05037806e-04 9.01380136e-04
5.02332075e-05 3.73897687e-04 7.55456531e-04 1.67595821e-04
8.74586029e-05 9.86566014e-05 5.74049433e-05 1.33978624e-04
8.86606056e-04 6.68044669e-05 1.20987474e-03 7.47522181e-05
1.32540706e-04]
mean 0.00027668545012143935
STD 0.00026984816271126037
MAX 0.0012098747359023736
```

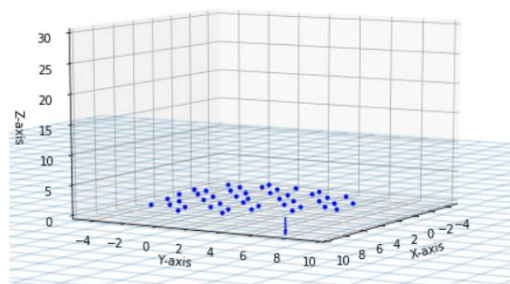


Fig. 4-5. Q2Qz1 における最小二乗平面と各原始点との距離の平均、標準誤差、最大値

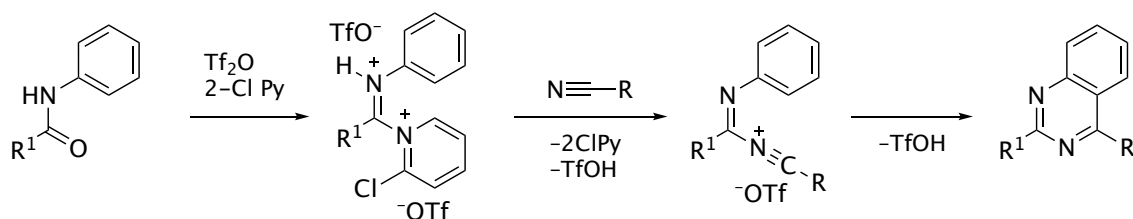


Fig. 4-6. Q2Qz1 の側面図

このことから、Q2Qz1 誘導体の効率的な合成法は、TQ の機能性開拓における 1 つの選択肢として有用なものになると考えられる。

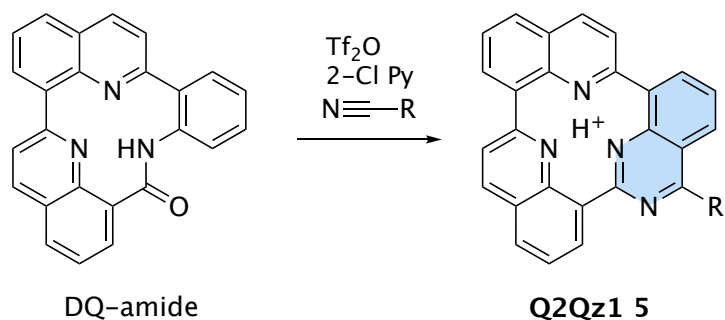
4-5. Q2Qz1 誘導体の合成

Q2Qz1 誘導体を合成するにあたり、本研究では、キノリン 2 分子を連結し、最後に 3 つ目のユニットとしてキナゾリン環を形成し、Q2Qz1 誘導体を合成する方法をデザインした。キナゾリン形成法としては、アニリド構造のアミドを求電子的に活性化した後、ニトリル化合物を付加し、環化させることでキナゾリン環を構築する Movassaghi らの手法を採用した^[48]。本手法により、種々のニトリル化合物を用いることで対応する置換基を有する Q2Qz1 誘導体の網羅的な合成が可能となる (Scheme 4-2)。



Scheme 4-2. アニリド構造からのキナゾリン環形成反応

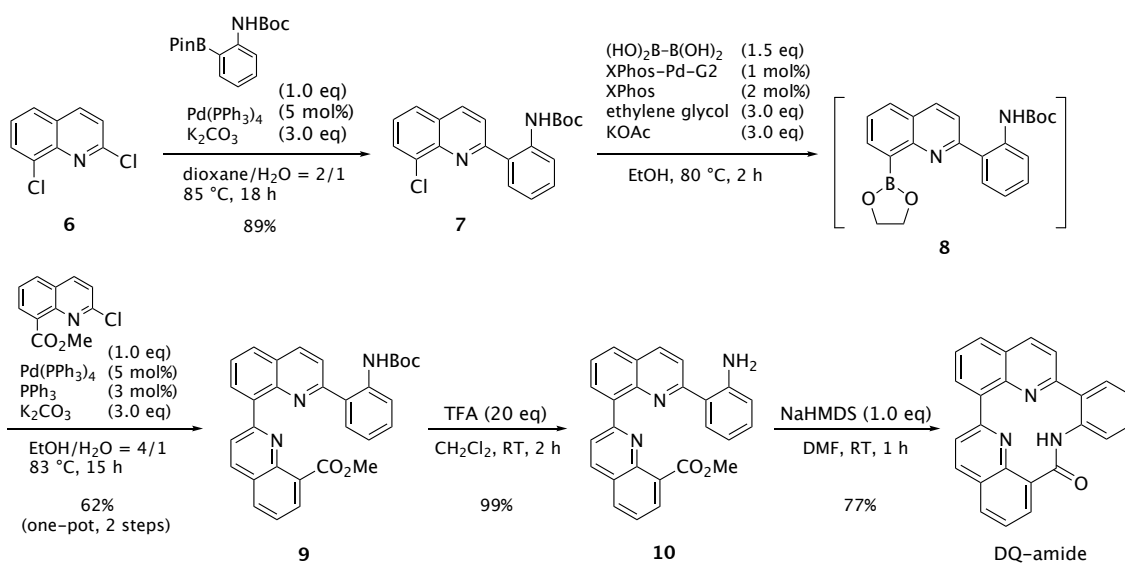
上記の方法により網羅的な Q2Qz1 誘導体合成を達成すべく、新たな合成前駆体としてキノリン 2 分子とアニリド構造からなる DiQuinoline-amide (DQ-amide) をデザインした。DQ-amide を出発原料として用いることで、TQ に比して平面性の高い新規 TQ 誘導体である Q2Qz1 誘導体 5 を網羅的に合成可能であると考えられた (Scheme 4-3)。そこで本研究では、DQ-amide を出発原料としたキナゾリン形成により、広範な置換基を有する Q2Qz1 誘導体を合成し、得られた分子群の物性精査を目的とした。



Scheme 4-3. DQ-amide を出発物質とした Q2Qz1 誘導体 5 の合成

4-6. DQ-amide の合成

DQ-amide は、市販の 2,8-ジクロロキノリンに Boc 保護アニリンを鈴木宮浦クロスカップリングにて導入し、Molander らの方法^[49]にて 8 位クロロ基をボロン酸エステルとしたのちに、鈴木宮浦クロスカップリングにて二つ目のキノリンを導入し、TFA にて Boc 基を脱保護し、続く分子内アミノリシス反応にて合成した (Scheme 4-4)。DQ-amide の合成におけるアミノリシス反応では、用いる塩基によって合成収率が大きく異なり、塩基として NaHMDS を使用した場合に最も収率が高くなった (Table 4-1)。



Scheme 4-4. DQ-amide の合成

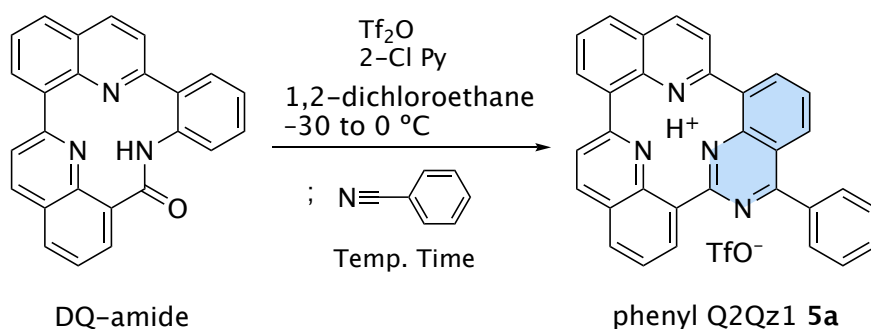
Table 4-1. DQ-amide 合成の条件検討

entry	base	solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	NaOMe (1.1 eq)	Tol	120	15	—
2	NaH (2.5 eq)	DMF	RT	3	—
3	LDA (4.0 eq)	THF	70	38	—

4	LDA (4.0 eq)	DMF	RT	6	–
5	LHMDS (1.0 eq)	THF	70	18	14
6	LHMDS (1.0 eq)	DMF	RT	1	66
7	NaHMDS (1.0 eq)	DMF	RT	0.5	77
8	KHMDS (1.0 eq)	DMF	RT	0.5	70

4-7. Q2Qz1 の合成

得られた DQ-amide に対し、ベンゾニトリルを反応基質として用いることで phenyl Q2Qz1 **5a** を合成する反応について条件検討を行った (Scheme 4-5)。その結果、反応温度を 150 °C まで引き上げることで反応が進行し、ニトリルを 5 当量使用することで原料が消失し、収率が向上することが明らかとなった (Table 4-2)。



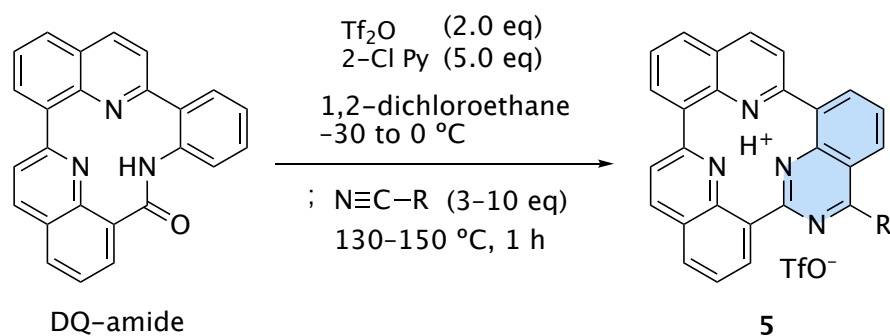
Scheme 4-5. **5a** の合成

Table 4-2. **5a** 合成の条件検討

entry	additive	nitrile	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	Tf ₂ O (1.1 eq) 2-Cl Py (2.0 eq)	3.0 eq	100	16	–
2	Tf ₂ O (1.1 eq) 2-Cl Py (2.0 eq)	5.0 eq	120	16	–
3	Tf ₂ O (2.0 eq) 2-Cl Py (5.0 eq)	3.0 eq	100	24	–
4	Tf ₂ O (2.0 eq) 2-Cl Py (5.0 eq)	3.0 eq	130	24	–
5	Tf ₂ O (2.0 eq) 2-Cl Py (5.0 eq)	3.0 eq	150	24	55
6	Tf ₂ O (2.0 eq) 2-Cl Py (5.0 eq)	5.0 eq	150	1	88

また、種々のニトリルを基質として Q2Qz1 誘導体の合成検討を行った (Scheme 4-

6)。4-ブロモベンゾニトリル、2-シアノチオフェンを用いた場合でも、ベンゾニトリル使用時と同様の反応条件で目的物 5b、5c の合成に成功した。一方、電子供与基を有するベンゾニトリルを使用した場合、反応温度 130 °C、ニトリル 3 当量にて原料が消失し、良好な収率で目的物を得られることが明らかとなった。また、アルキルニトリルを基質として用いた場合、反応性が低い傾向が確認されたが、ニトリルを 10 当量使用することで原料が消失し、目的物を合成することに成功した (Fig. 4-7)。



Scheme 4-6. Q2Qz1 誘導体 5 の合成

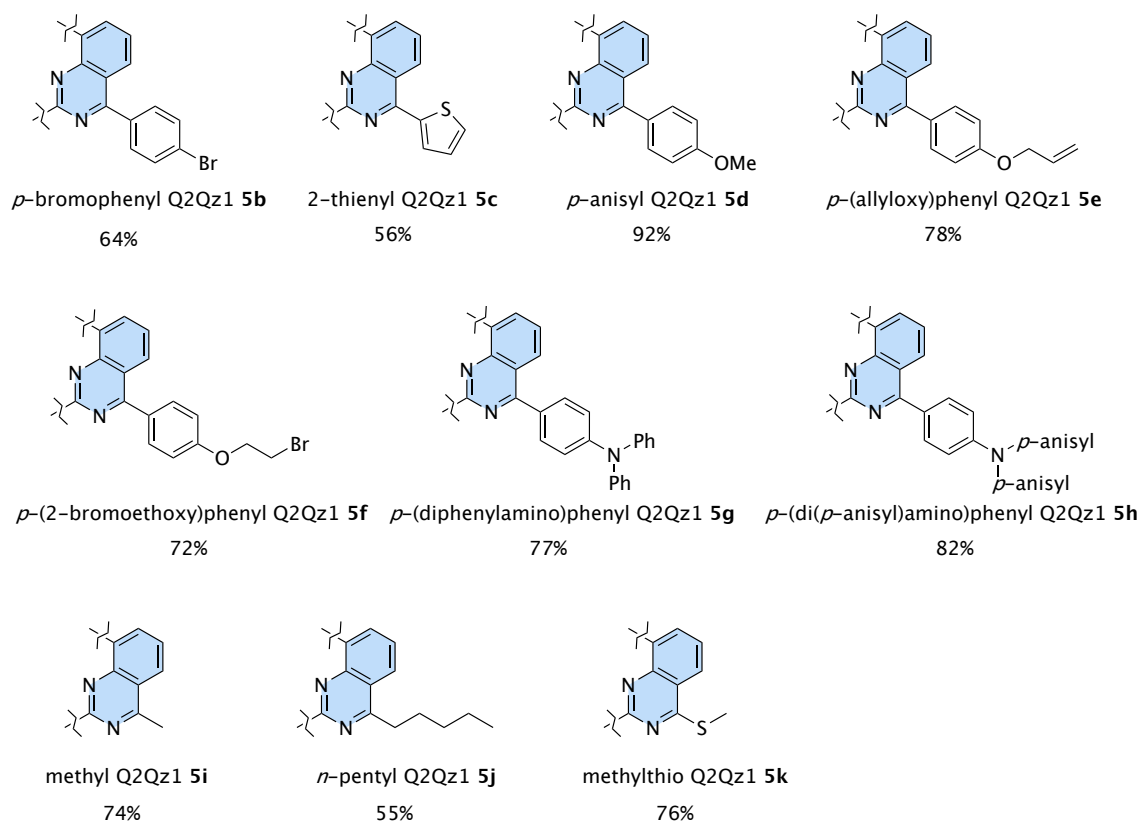


Fig. 4-7. 合成した Q2Qz1 誘導体

一方で、以下のニトリルでは反応が進行しないか、あるいは僅かに目的物を与えるのみであった (Fig. 4-8)。ニトリルの電子密度が低いこと、あるいは不安定中間体との望まない反応により目的の反応が進行しないことが原因であると考えられる。このことから、本反応に適用できるニトリルは、電子不足でなく、かつ求核性を有さないニトリルである可能性が示唆された。

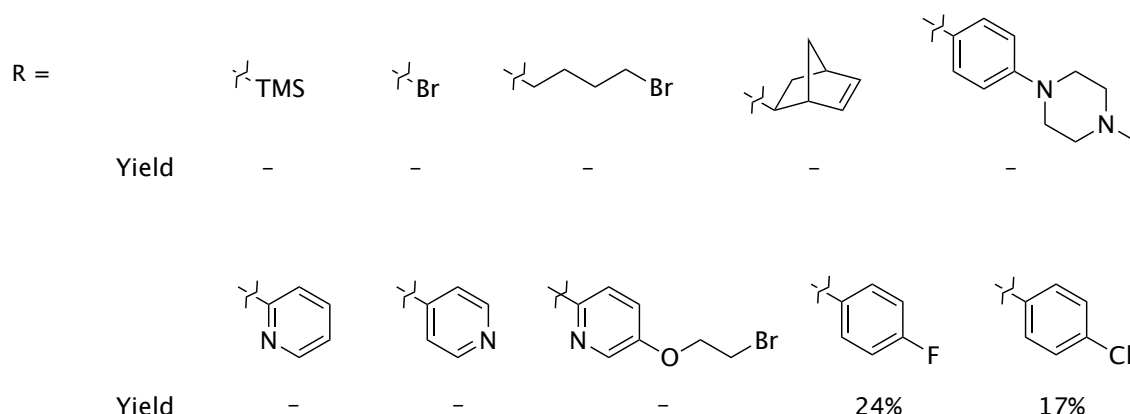


Fig. 4-8. Q2Qz1 合成に適さないニトリル

本反応におけるニトリルの電子密度は、ニトリルの付加段階における反応性、続く環化における反応中間体の安定性に影響すると推定される。Movassaghi らの先行研究^[48]におけるニトリルの基質範囲について比較すると、本研究で反応が見られなかった臭化シアン、第三級アミン構造を有する 4-モルホリンカルボニトリルにて反応の進行が報告されている。また、先行研究では高温での反応は必要ではなく、室温から 45 °C 程度の温度で反応が進行し、キナゾリン環の形成に成功している。本研究で高温条件が必要であったのは、環化の段階において、DQ-amide の環上構造による剛直性、およびアニリド部位に結合したキノリン環による電子密度の低下が顕著に影響し、反応の進行が困難となるためだと考えられる。すなわち、反応中間体から生成物に移行するまでの遷移状態のエネルギーが高く、活性化エネルギーを超えるために高温での反応が必要になったと予測される。

ニトリルの基質範囲について、芳香環を有するニトリルを使用した場合は、反応中間体のカチオンが π 電子による共鳴安定化の効果を受けて安定化することで、カチオンに対する分子内環化反応が進行し、目的物を与えられと考えられる (Fig. 4-9)。

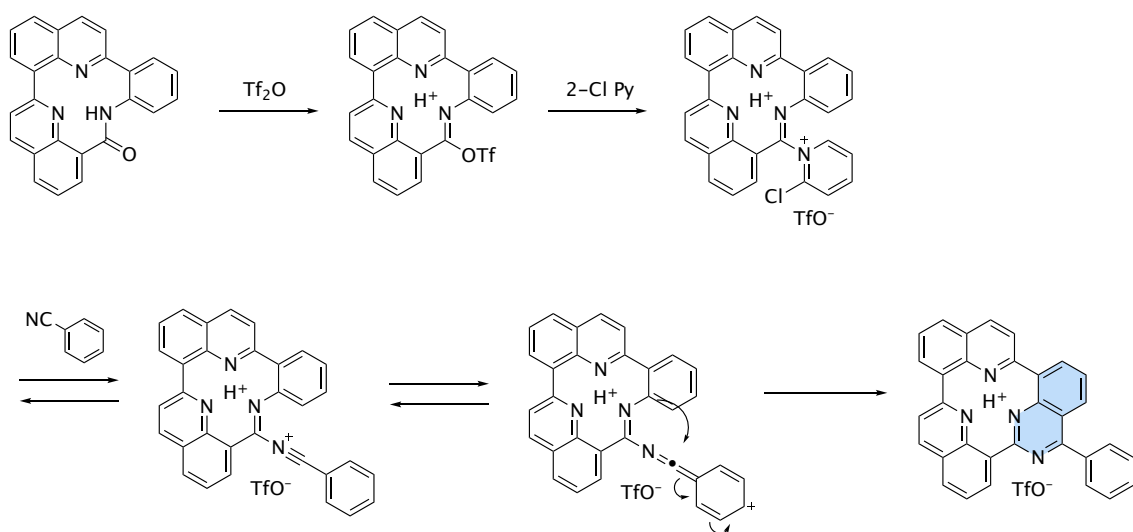


Fig. 4-9. ベンゾニトリルを基質とした場合の推定反応機構

また、電子供与基を有するベンゾニトリルを使用した場合は、ヘテロ原子の存在により、共鳴安定化がさらに促され、環化前駆体のカチオン構造が安定化することで、容易に環化が進行すると思われる (Fig. 3-10)。これは、ヘテロ原子が安定化するカルボカチオンが S_N1 反応の基質としてよく用いられることと同様の理由である^[50]。

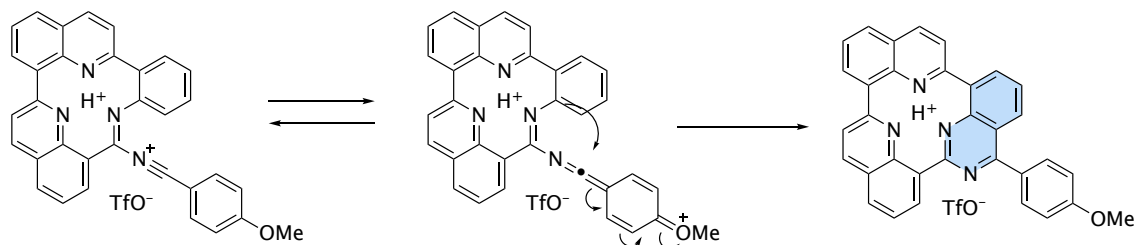


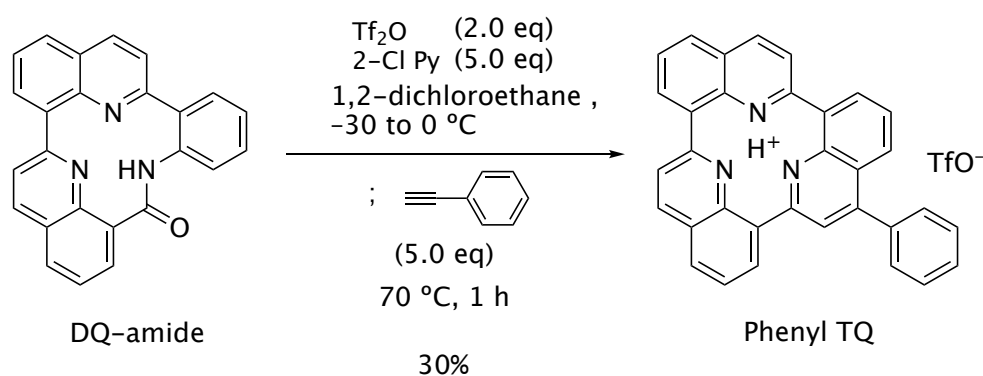
Fig. 4-10. パラ位にヘテロ原子を有するベンゾニトリルを基質とした場合の推定反応機構

一方で中間体のカチオン構造を安定化できない場合、2-クロロピリジンとの平衡によってニトリルが脱離し、目的物の生成が困難になると考えられる。アルキルニトリルを用いた場合でも、ニトリルの当量を増やし、反応の平衡を環化前駆体へと偏らせることにより目的物が得られたが、この場合にカルボカチオン構造を安定化できないトリメチルシリルシアニドや臭化シアン、環化の際に立体障害により反応の進行が遅くなると考えられる 5-ブロモペンタンニトリルでは、環化が十分に進行しないと考えられる。反応温度を 200 °C 程度まで上昇させることで環化を試みたところ、複雑な混合物を与え、解析することができなかった。以上のことから、反応中間体のカルボカチオンを安定化できないニトリルにより目的物を得るのは困難である。

ピリジンのような求核性部位を有するニトリルを使用した場合は、ニトリル部位と競合的に求電子的に活性化されたアミドと反応することで目的とする反応の進行が妨げられると考えられる。そのため、ピリジン構造を有するニトリルを反応基質として用いる場合は、アルキル化によりピリジニウム構造とすることで求核性を失わせる必要があると考えられる。

4-8. TQ 誘導体の合成

Movassaghi らは、アニリド構造のアミドの求電子的活性化と、アルキンの求核付加、環化反応にてキノリン環を形成する手法を報告している^[51]。本手法を DQ-amide に適用することで、求核剤として使用するアルキンに対応する TQ 誘導体の網羅的な合成が可能であると考えられた。そこで DQ-amide に対し、フェニルアセチレンを求核剤として同様の反応を試みた (Scheme 4-7)。



Scheme 4-7. Phenyl TQ の合成

本反応は 70 °C で原料の消失が確認されたが、目的物の収率は 30%に留まり、副生成物として以下のアルキニルイミン体 11 (Fig. 4-11) が得られた。副生成物として確認された 11 は、活性化した DQ-amide に対してアルキンが付加した後に、環化せずに脱プロトン化が進行し、反応が終了することで得られる生成物であり、環化反応が遅いために生成した可能性が考えられた。

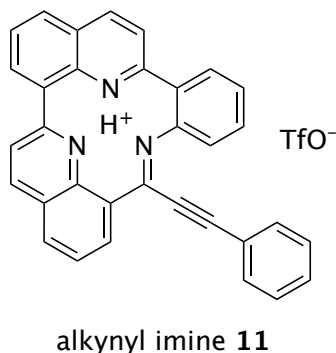
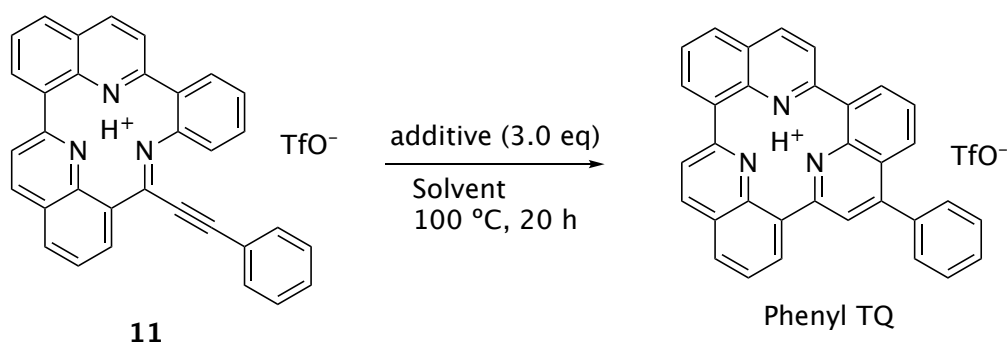


Fig. 4-11. 11 の構造

また、得られた 11 に種々のルイス酸を作用させ環化を試みたが、いずれの条件においても phenyl TQ の生成は確認されなかった (Scheme 4-8)。このことから、11 が形成してしまうと、その後の環化反応が困難であることが示唆された。効率的な TQ 誘導体合成のためには、11 が生成する前にキノリン環が形成されるのが望ましいが、構造が剛直であること、及び電子不足のベンゼン環により環化反応速度が遅いことから、効率的な TQ 誘導体合成は困難であると考えられる。TQ 誘導体を合成するにはさらなる反応条件の検討が必要である。



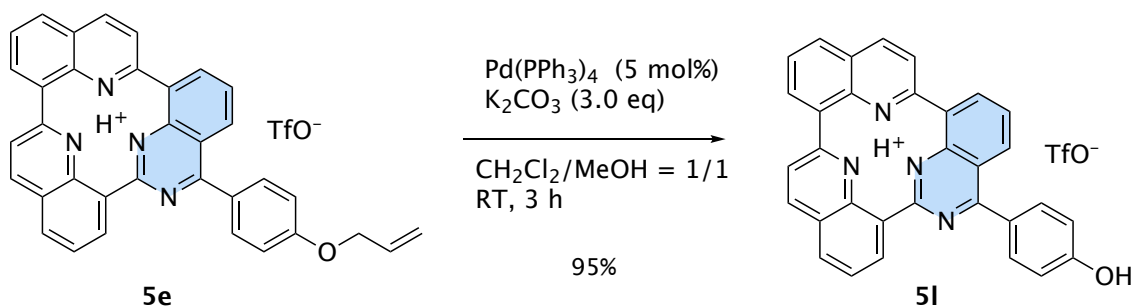
Scheme 4-8. 11 の環化による Phenyl TQ の合成

Table 4-3. Phenyl TQ 合成の条件検討

entry	additive	solvent	Yield (%)
1	–	1,2-dichloroethane	–
2	TFA	1,2-dichloroethane	–
3	AgNO ₃	1,2-dichloroethane	–
4	CuI	1,2-dichloroethane	–
5	Zn(CF ₃ SO ₂)	1,2-dichloroethane	–
6	AgOTf/TfOH	1,2-dichloroethane	–
7	AgOTf	Tol	–

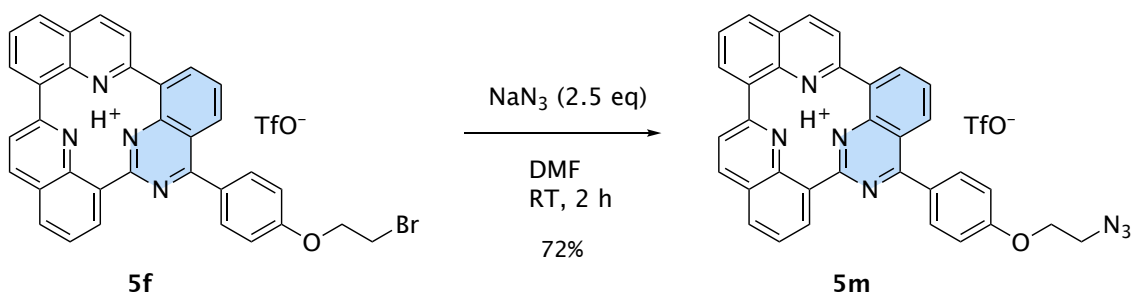
4-9. Q2Qz1 誘導体の構造展開

より広範な Q2Qz1 誘導体展開を目的とし、Q2Qz1 誘導体に対して種々の構造展開を試みたところ、5e に対して Pd 触媒存在下 K₂CO₃ を作用させることでアリル基の除去に成功し、良好な収率でフェノール誘導体 5l の合成に成功した (Scheme 4-9)。



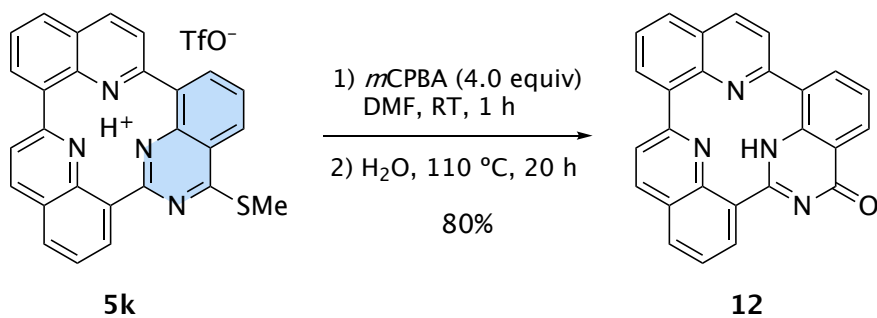
Scheme 4-9. フェノール誘導体 5l の合成

加えて、5f に対して NaN_3 を作用させることで、収率 73%で目的のアジド誘導体 5m の合成に成功した (Scheme 4-10)。



Scheme 4-10. アジド誘導体 5m の合成

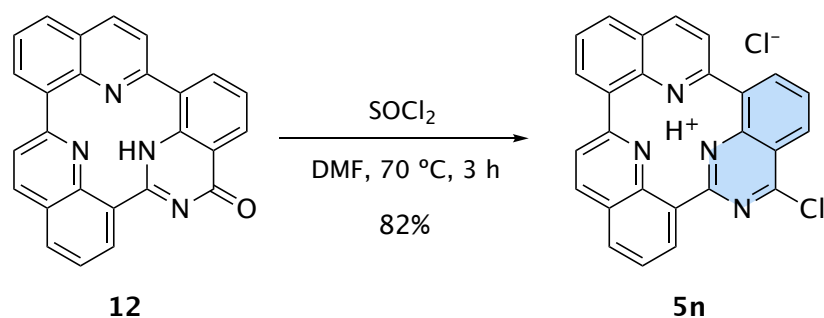
さらに、methilthio Q2Qz1 5k に対して *m*CPBA を作用させると酸化反応が進行し、スルホン体が生成し、スルホンとなり脱離能が向上したところに水を作用させることでヒドロキシ基の導入に成功した (Scheme 4-11)。なお、本誘導体は ^{19}F NMR にてシグナルを与えなかったことから、キノリノールの TfOH 塩ではなく、キナゾロン誘導体 12 として単離されたと判断した。



Scheme 4-11 .キナゾロン誘導体 12 の合成

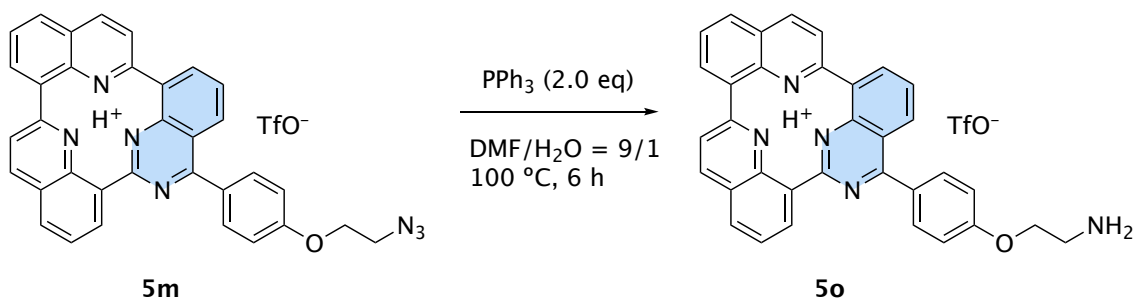
ここで得られた 12 は、 SOCl_2 によって塩素化することが可能であり、5n の合成に成功した (Scheme 4-12)。このことから、Q2Qz1 骨格は強酸性条件での反応に用いるこ

とができることが明らかとなった。



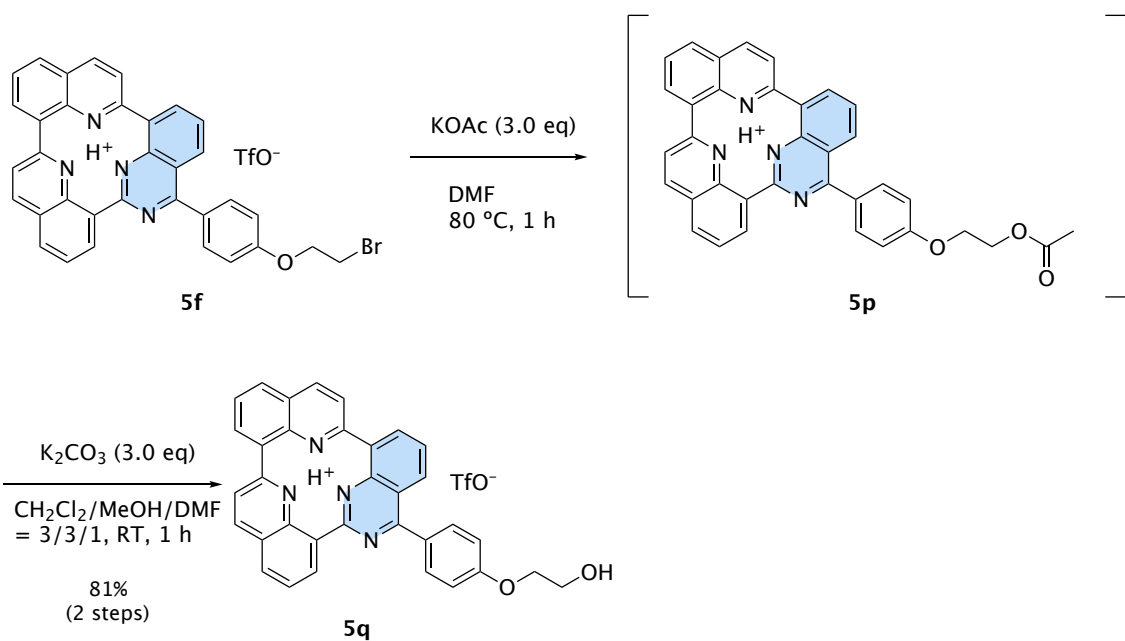
Scheme 4-12. **5n** の合成

続いて、アジド基を還元することでアミノ基を有する化合物 **5o** の合成を試みた (Scheme 4-13)。Staudinger 反応によるアミノ基への変換を MS にて確認したが、副生成物を生じ、目的物の単離には至らなかった。



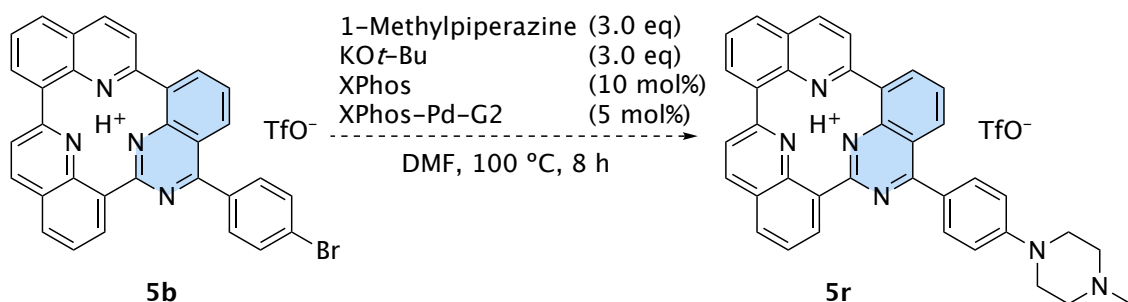
Scheme 4-13. アミン誘導体 **5o** の合成

また、**5f** は、酢酸イオンによる求核置換反応によりエステル体を与え、加水分解によってアルコール体 **5q** へと変換可能であることが示された (Scheme 4-14)。**5q** も **5o** と同様に単離には至っていないが、単離方法を確立することで、さらに広範囲の誘導体展開が可能であると考えられる。



Scheme 4-14. アルコール誘導体 **5q** の合成

また、Q2Qz1 誘導体は酸性条件での反応に関しては許容である一方で、塩基性条件での反応には適していないことが示された。例えば、**5b** に対する強塩基性条件での Buchwald-Hartwig アミノ化 (Scheme 4-15) や、鈴木宮浦クロスカップリング反応は困難であった。これは、塩基性条件により Q2Qz1 中心部が脱プロトン化され、窒素上の非共有電子対間の電氣的反発により Q2Qz1 骨格が熱力学的に不安定な状態になるためだと考えられる。

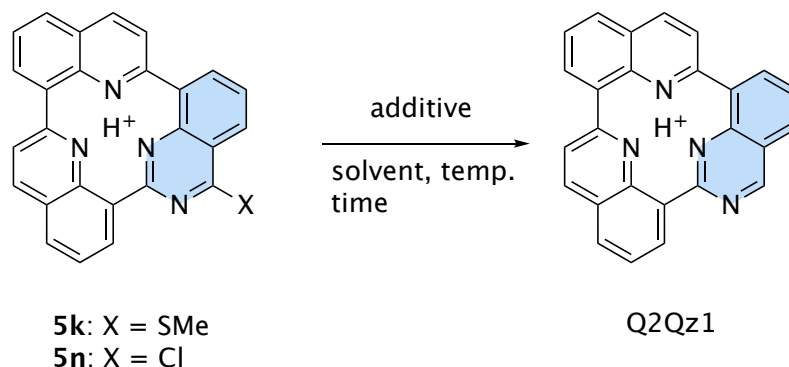


Scheme 4-15. Buchwald-Hartwig アミノ化反応

以上のように、Q2Qz1 は強塩基性条件での反応には適用できないものの、比較的自由的な構造修飾が可能であり、機能性分子を探索する上での誘導体展開において有用な骨格であると考えられる。

さらに、置換基を有しない Q2Qz1 合成についても検討した (Scheme 4-16)。**5k** や **5n** を出発原料とし、還元的に置換基を除去することで、目的とする Q2Qz1 の合成が可

能であると考えられた。



Scheme 4-16. Q2Qz1 の合成

種々条件検討の結果、還元により目的物を得るのは困難であった (Table 4-4)。Entry 1-3 では原料の消失を確認したものの、目的物は得られなかった。Entry 4 では原料の残存のみを確認したが、Entry 5 にて原料を **5n** に変更したところ、少量の目的物の生成が確認された。Entry 9 において、**5n** に対して TFE/CH₂Cl₂ 混合溶媒中、Et₃SiH、Pd(PPh₃)₄ を添加した場合に、原料の消失を確認し、単一の生成物を与えたが、¹H NMR、MS の結果から、得られた生成物は目的物ではないと判断した。MS の結果より、得られた生成物は目的物+2 の分子量を有する化合物であり、還元が 2 段階進んだ dihydro Q2Qz1 (Fig. 4-12) の生成が示唆された。Entry 10 にて還元剤の当量を減らした場合、60 °C では原料の残存が確認されたため、80 °C にて反応を試みたところ、目的物である Q2Qz1 と dihydro Q2Qz1 の混合物が得られた。そのため、目的物のみを生成する条件を模索する必要がある。

Table 4-4. Q2Qz1 合成の条件検討

entry	material	additive	condition	result
1	5k	Raney Ni	MeOH, 80 °C, 16 h	–
2	5k	Na (25wt% in mineral oil)	THF, RT, 16 h	–
3	5k	Pd/C, H ₂	MeOH, RT, 20 h	–
4	5k	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%) Et ₃ SiH (2.0 eq)	MeOH, 100 °C, 24 h	–
5	5n	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%) Et ₃ SiH (2.0 eq)	MeOH, 60 °C, 24 h	Messy
6	5n	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%) Et ₃ SiH (2.0 eq)	TFE, 60 °C, 24 h	–
7	5n	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 60 °C, 24 h	–

		Et ₃ SiH (2.0 eq)		
8	5n	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	EtOH, 60 °C, 24 h	Messy
		Et ₃ SiH (2.0 eq)		
9	5n	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	TFE/ CH ₂ Cl ₂ = 1/1	dihydro Q2Qz1
		Et ₃ SiH (2.0 eq)	60 °C, 24 h	
10	5n	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	TFE/ CH ₂ Cl ₂ = 1/1	Q2Qz1+
		Et ₃ SiH (1.0 eq)	80 °C, 24 h	dihydro Q2Qz1

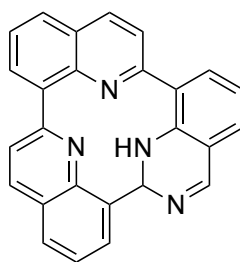
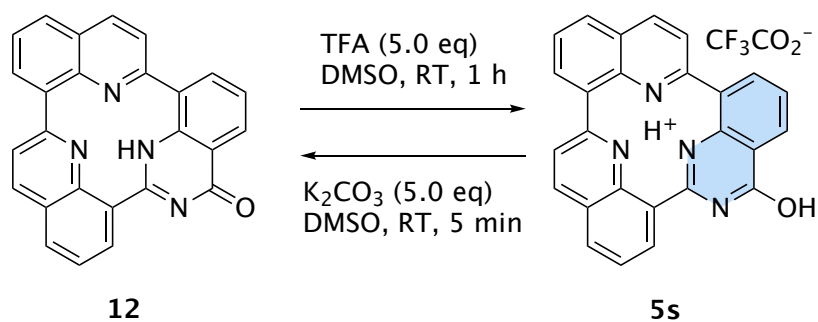


Fig. 4-12. Dihydro Q2Qz1 の推定構造

キナゾリンの還元については、キナゾリンを TFA にてプロトン化し、求電子的に活性化したのち、NaBH₄ にて還元している例^[52]が報告されている。Q2Qz1 は常にプロトンを捕捉しているという性質から、Q2Qz1 を構成するキナゾリンは求電子的に活性化したキナゾリンであるとみなすことができ、その結果ヒドリド還元が容易に進行したと考えられる。そのため強力な還元剤を使用するのは適切ではなく、一方で穏やかな還元条件では脱硫反応や脱ハロゲン化反応が進行せず、目的物が得られないことから、還元反応により置換基を有しない Q2Qz1 を合成するのは困難であると考えられる。

4-10. キナゾロン誘導体のプロトン化

キナゾロン誘導体 12 は中性分子であるが、プロトン化することで Q2Qz1 骨格として安定化する可能性が考えられた。そこでキナゾロン誘導体 12 に TFA を添加したところ、¹H NMR にて顕著なピークの変化 (Fig. 4-13) と溶解性の向上が確認された。TFA 添加後、固体を単離したところ、良好な収率でキナゾリノール誘導体 5s が得られた。また、本誘導体は K₂CO₃ を添加することでキナゾロン誘導体へと変換可能であることが明らかとなった (Scheme 4-17)。



Scheme 4-17. 12 のプロトン化による 5s への変換と塩基による 12 の再生

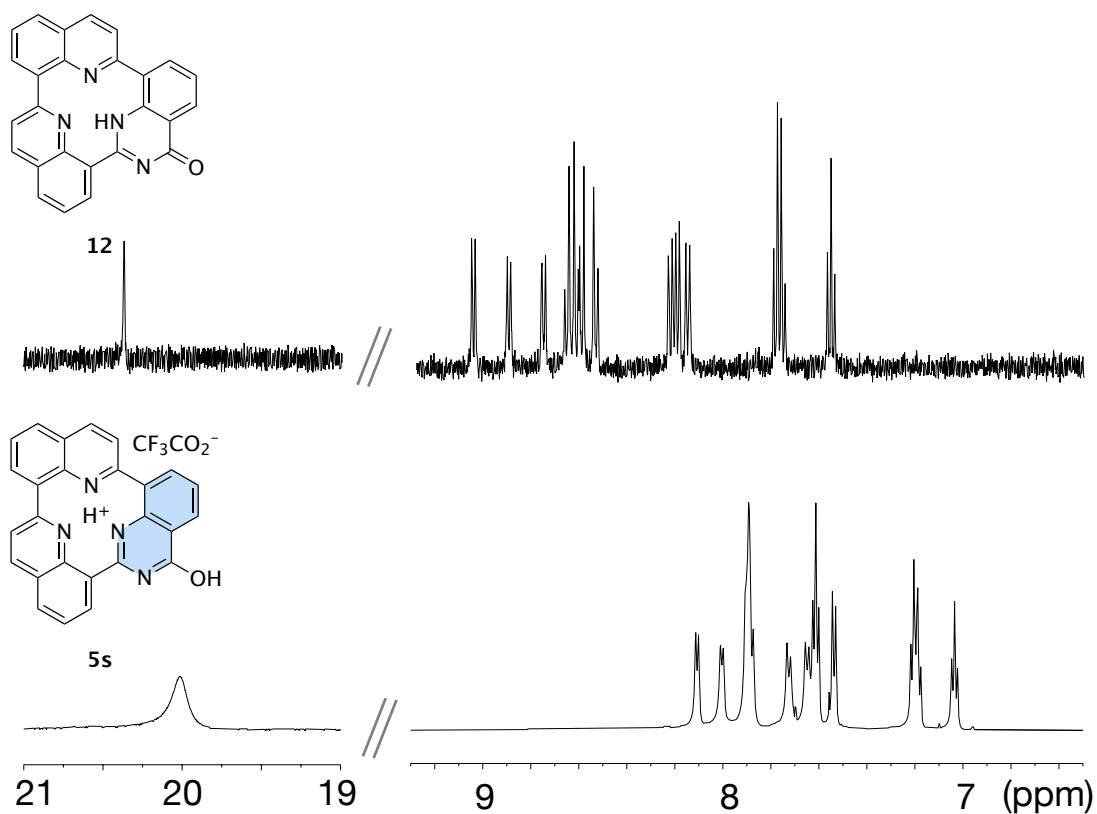
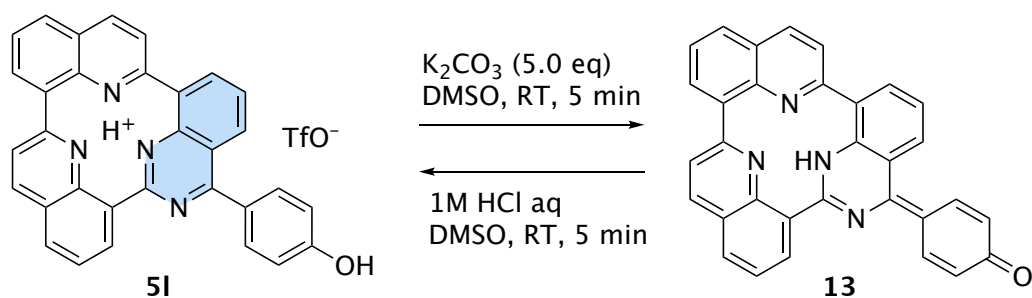


Fig. 4-13. 12 及び 5s の ^1H NMR スペクトル ($\text{DMSO-}d_6$)

また、5I はフェノール性ヒドロキシ基を有することから、塩基処理により脱プロトン化することで、キノン誘導体 13 へと変換可能であり、こちらも 12 と同様、Q2Qz1 骨格との相互変換が可能であった (Scheme 4-18)。この場合、 ^1H NMR にて顕著なピークの変化 (Fig. 4-14) と溶解性の低下が確認された。



Scheme 4-18. 5I の脱プロトン化による 13 への変換と酸による 5I の再生

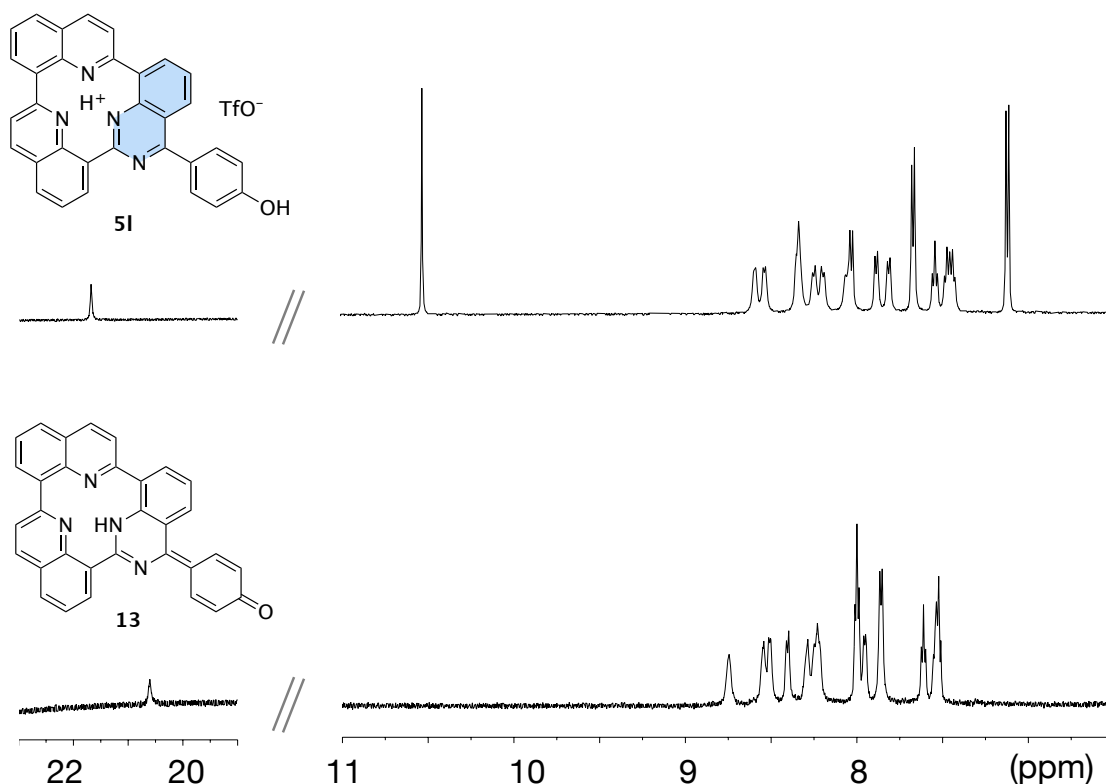
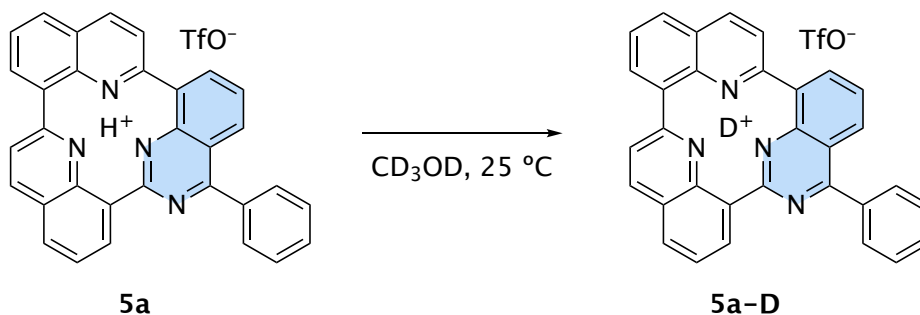


Fig. 4-14. 5I 及び 13 の ^1H NMR スペクトル ($\text{DMSO-}d_6$)

4-11. TQ 及び Q2Qz1 における中心プロトン保持能の比較

一般的にヘテロ原子と結合したプロトンはプロトン性重溶媒中での H^+/D^+ 交換が非常に速いため、 CD_3OD や D_2O 中ではピークが観測できないが、 TQ/H^+ の場合、プロトンの交換速度が遅く、 CD_3OD 中でもシャープなピークが約 200 時間に渡って観測可能である。今回合成した Q2Qz1 骨格は、TQ に比して平面性が向上しているため、水素結合の配向性から考えると、プロトン保持能も同様に向上しており、 CD_3OD 中でのピークの減衰速度がさらに低下すると予測された。そこで本研究では、Q2Qz1 誘導体の中心プロトン捕捉能について TQ と同様に評価した (Scheme 4-19)。



Scheme 4-19. **5a** における H⁺/D⁺交換反応

5a を用いて CD₃OD 中における中心プロトンの挙動を ¹H NMR にて追跡したところ、**5a** の 22 ppm 付近に確認される中心プロトンは、8 時間程度で重水素に置換されることが明らかとなった (Fig. 4-15)。このことから、**5a** では TQ と比較して中心プロトン保持能が顕著に低下することが確認された。

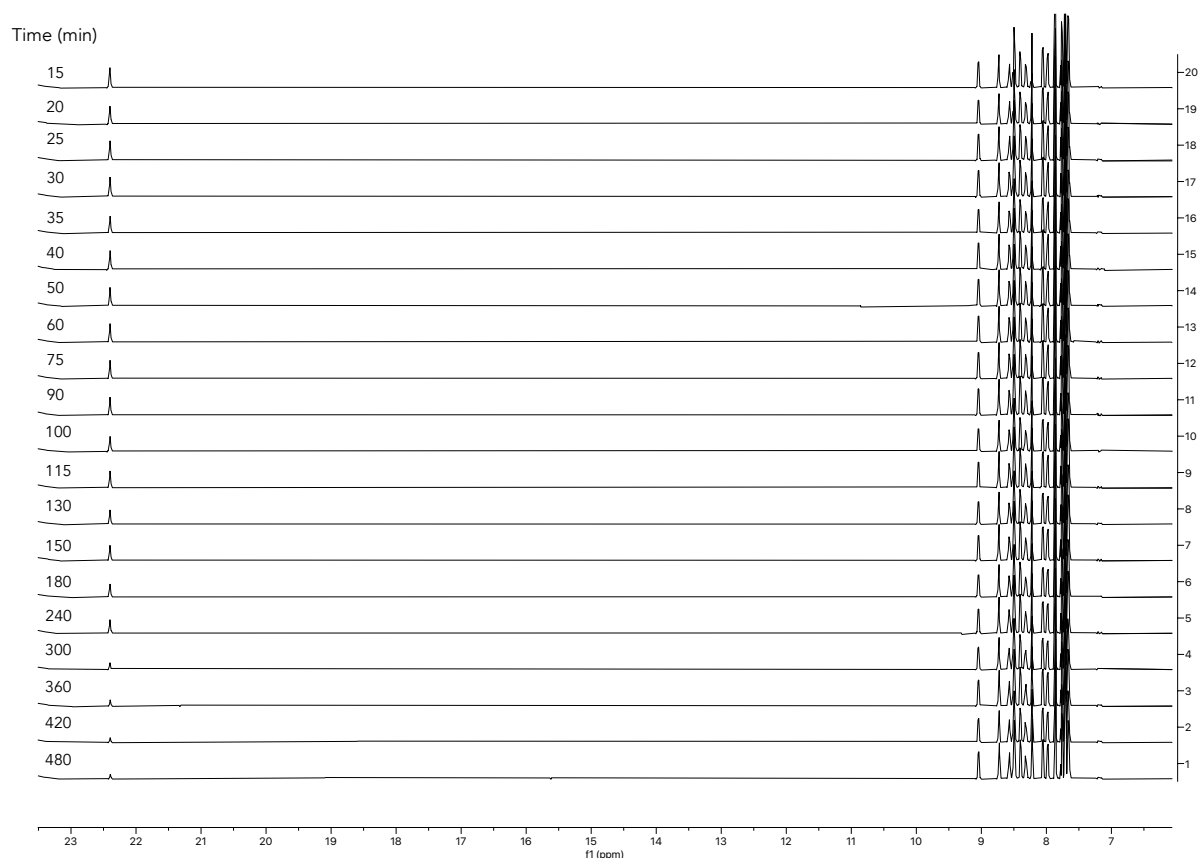


Fig. 4-15. ¹H NMR による **5a** での H⁺/D⁺交換の追跡

また、速度定数及び半減期を算出したところ、本誘導体では半減期が 3.7 時間である

と見積られた (Fig. 4-16, 17)。

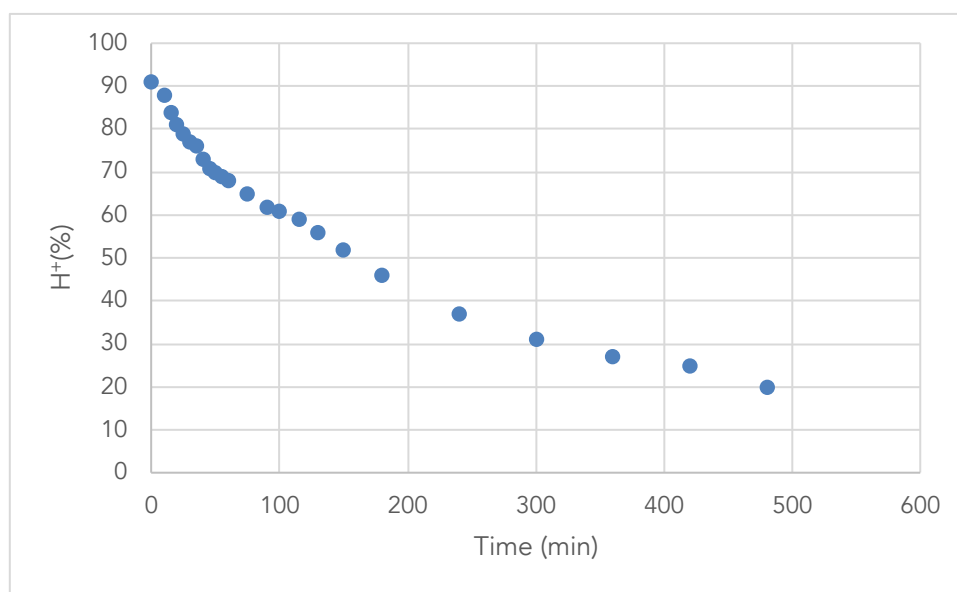


Fig. 4-16. 5a における H^+/D^+ 交換速度

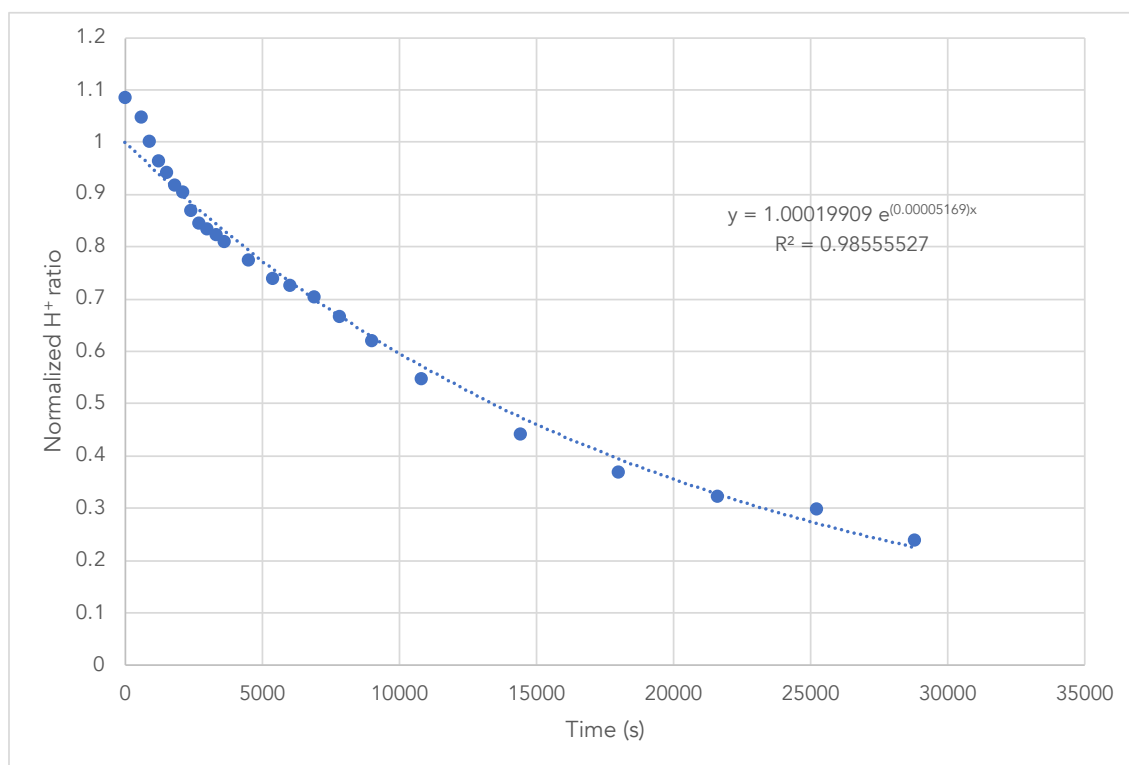


Fig. 4-17. $A_t = A_0 \exp(-kt)$ のグラフへのフィッティング

TQ における中心プロトンの半減期は 50 時間程度であるという先行研究の結果と比較すると、本誘導体におけるプロトン保持能は顕著に低下したことが明らかとなった。

ヘテロ原子と結合したプロトンの重水素との交換速度は水素結合の強さ、および置換基の電子効果に依存して決定される^[53-55]。Q2Qz1 骨格は TQ 骨格に比して平面性が高いことから、配向性を特徴とする水素結合が増強し、Q2Qz1 は TQ に比して高いプロトン保持能を有すると予想されたが、実際には Q2Qz1 は TQ のキノリン 3 分子のうち 1 分子がキナゾリンへと変換されていることで、キナゾリン窒素の電気陰性度により、中心空隙の窒素の電子密度が低下していることから、重水素との交換速度が上昇したと考えられる。

4-12. Q2Qz1 骨格と対応する中性マクロサイクルにおける中心プロトン保持能の比較

Q2Qz1 骨格はプロトンを強固に捕捉し、**12** や **13** のような中性マクロサイクルにおける NH プロトンとはプロトン交換速度が大きく異なっていると考えられたため、D₂O 添加による NMR 挙動の差を評価した。

5I と **13** の重 DMSO 溶液に 1% の D₂O を添加し、¹H NMR を測定したところ、**5I** においてはフェノール性ヒドロキシ基由来のピークは減弱し、22 ppm の中心プロトンは消失しなかった (Fig. 4-18) のに対し、20 ppm 付近に観測される **13** の NH プロトンのピークは消失した (Fig. 4-19)。このことから、Q2Qz1 骨格による強固なプロトン保持能が示された。

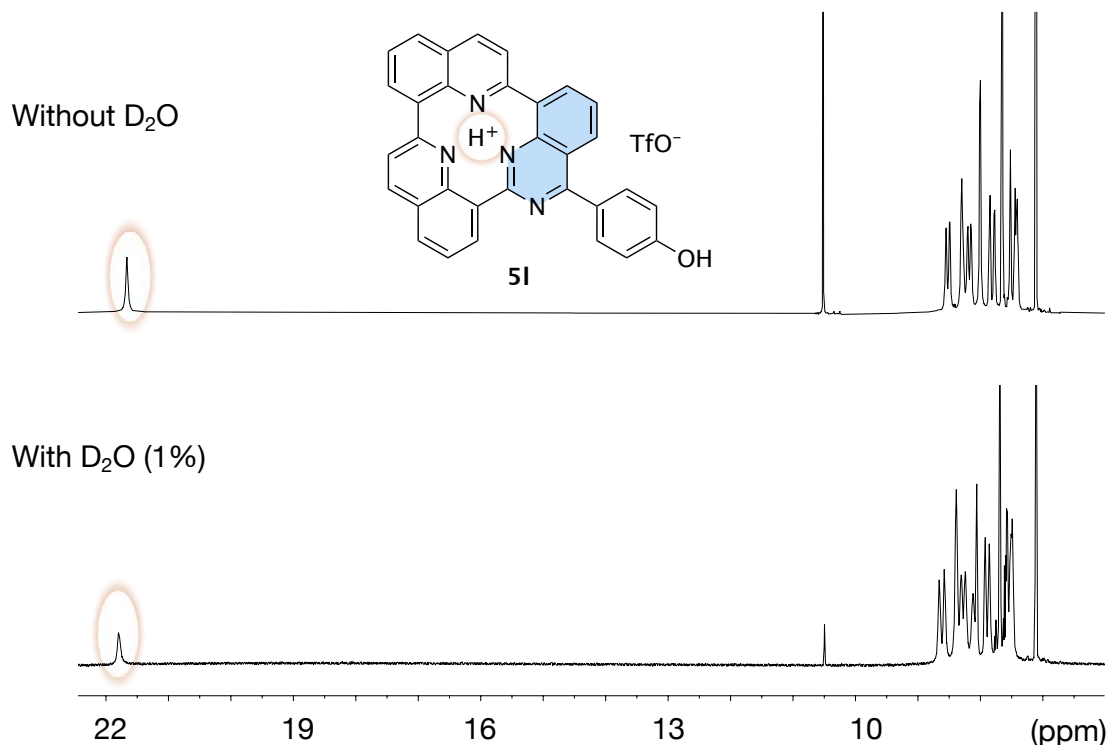


Fig. 4-18. **5I** における D₂O 添加実験

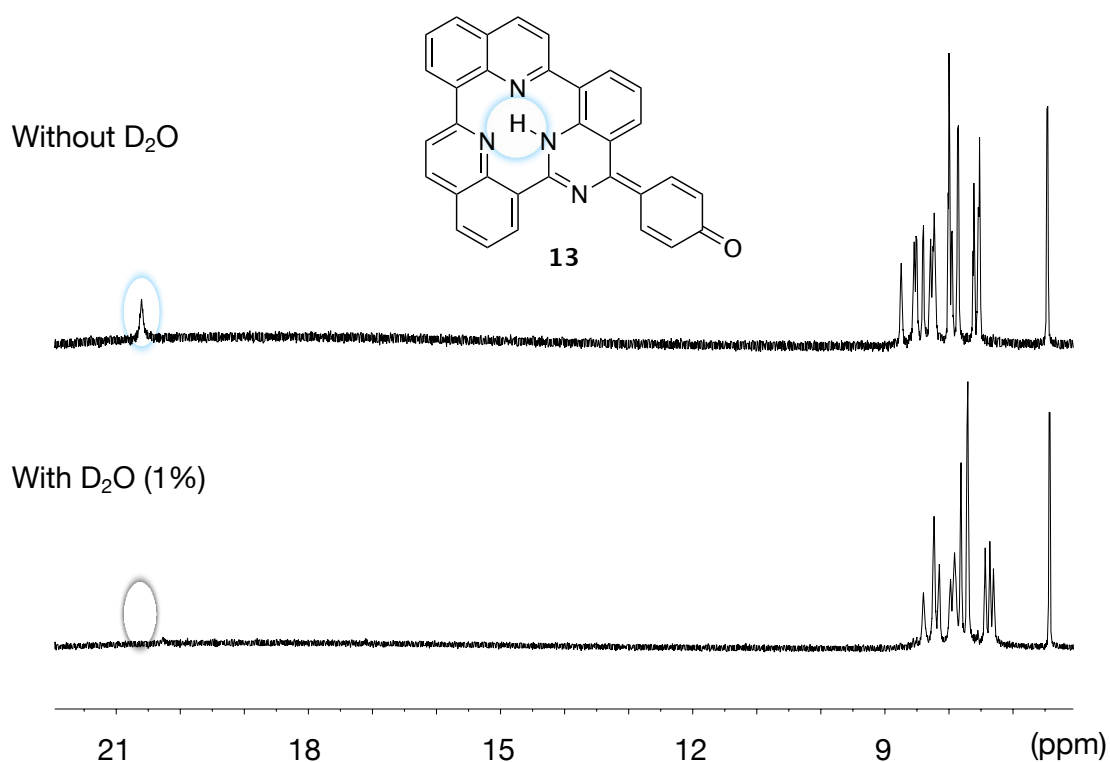


Fig. 4-19. **13** における D₂O 添加実験

一方で、**12** と **5s** による比較では、どちらの場合も D₂O の添加により 20 ppm 付近に観測されるプロトンが消失することが確認された (Fig. 4-20, 21)。**12** の中心プロトンの交換が速いのは、**5s** が酸として機能することで D₂O の存在下、**12** と相互に変換することで重水素との交換を促進しているためだと考えられる。

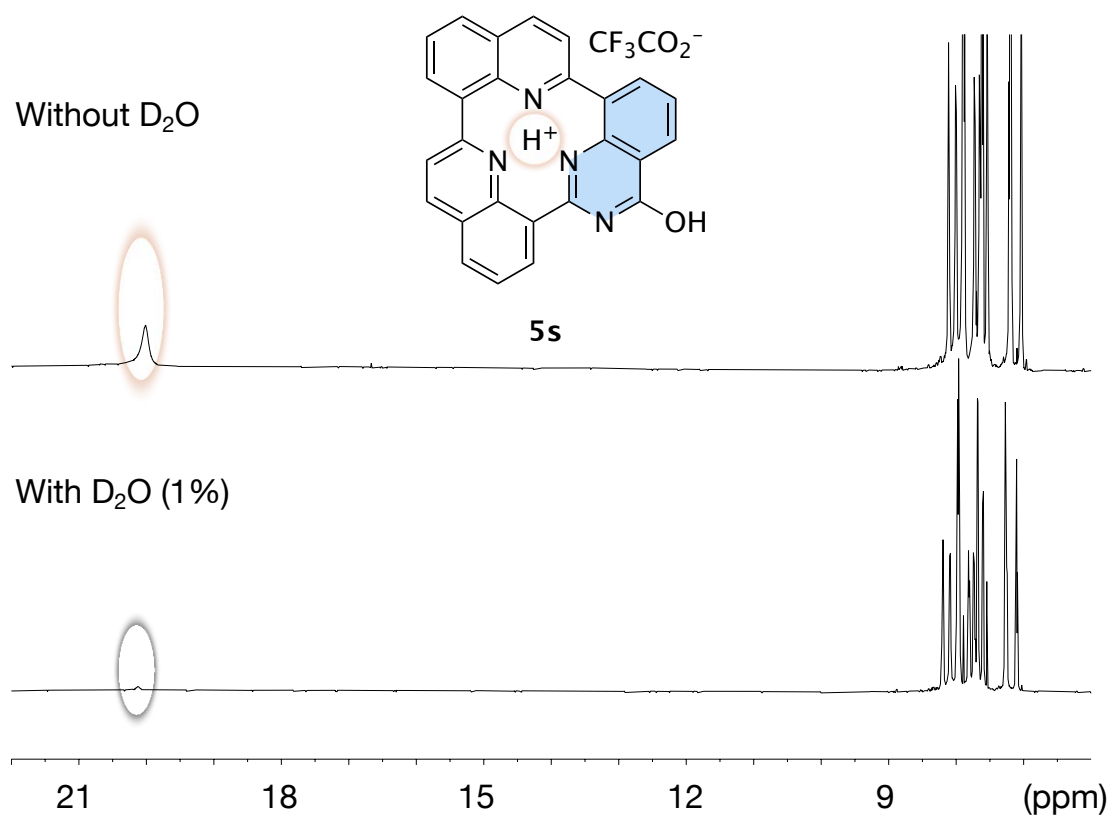


Fig. 4-20. **5s** における D₂O 添加実験

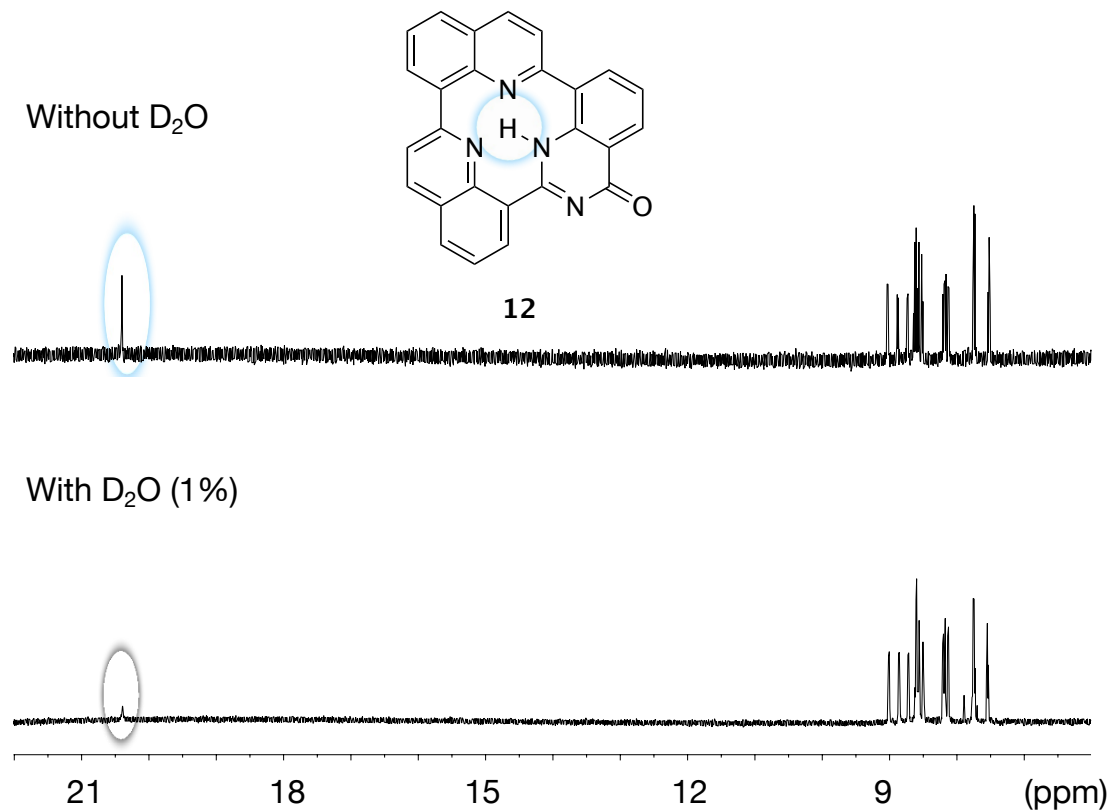


Fig. 4-21. 12 における D₂O 添加実験

4-13. Q2Qz1 誘導体による超低磁場プロトンの観測

第 2 章にて、反芳香族ケージ 1 をホスト分子、TQ salt をゲスト分子とすることで超低磁場プロトンの観測に成功した。Q2Qz1 誘導体では TQ と同様に低磁場領域のピークが観測されることから、反芳香族ケージとの超分子錯体形成による超低磁場プロトンの観測が可能であると予測された。そのため、Q2Qz1 誘導体をゲスト分子とする超分子錯体形成について検討した。

5a にて錯体の形成を確認したところ、本誘導体では低磁場領域のプロトンが観測できなかった (Fig. 4-22)。これは、置換基によって錯形成が阻害されているためだと考えられる。

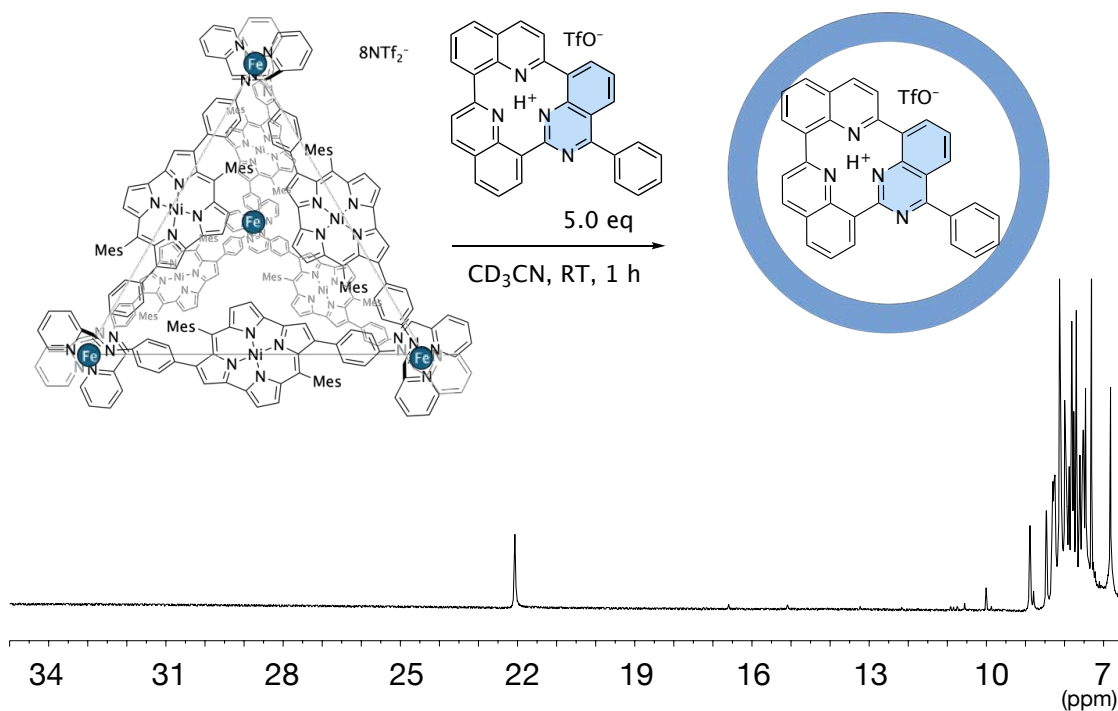


Fig. 4-22. 5a と 1 混合溶液の ¹H NMR スペクトル

一方で置換基がメチル基である 5i の場合は、16 ppm 及び 25 ppm 付近に新規ピークが確認された (Fig. 4-23)。16 ppm のピークはメチル基に由来するピークであると考えられ、25 ppm のピークは Q2Qz1 中心プロトン由来であると考えられるが、ピーク強度が非常に弱く、詳細な解析が困難であった。16 ppm のピークのみ明確に確認されていることから、5i の場合はメチル基のみが反芳香族ケージに内包され、スペースを占有することで Q2Qz1 骨格が外側に位置し、錯体における Q2Qz1 由来のピークが検出できなかった可能性が考えられる。

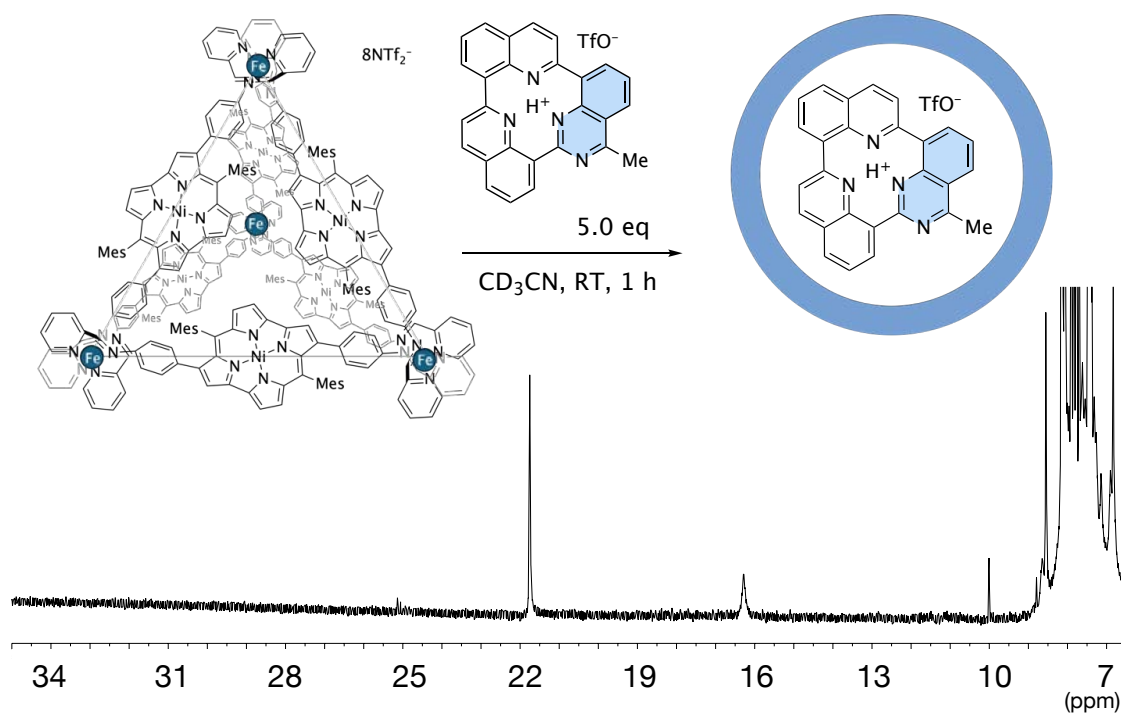


Fig. 4-23. 5i と 1 混合溶液の ^1H NMR スペクトル

以上のように、TQ と同様に強固な水素結合によって低磁場領域にプロトンを有する Q2Qz1 においては、超低磁場プロトンの観測には至っておらず、現時点では、反芳香族ケージ内部において 30 ppm という領域にピークを呈するのは TQ/ H^+ のみであることが確認された。

4-14. 結論

TQ の機能開拓を進めるため、新たな TQ 前駆体として DQ-amide をデザインし、TQ の平面性向上による π 相互作用の増強と、広範な置換基の導入を可能とする Q2Qz1 誘導体 5 の合成法開発を達成した。本研究では、TQ 誘導体の合成は困難である一方で、Q2Qz1 の合成は比較的自由に達成できること、Q2Qz1 では TQ に比して中心プロトン保持能が顕著に低下すること、Q2Qz1 骨格は酸性条件での反応に用いることができる一方で、塩基性条件での反応には適用できないことが明らかとなった。Q2Qz1 における構造展開は比較的容易に行えることから、本手法は TQ の物性を増強した機能性分子の探索において有用な合成法である。

第5章 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

5-1. 環境汚染の問題

効率的な生分解の対象とならず、十分に分解されずに環境中に蓄積する有機分子は、生態系に著しい悪影響を与える恐れがある汚染物質として危険視されている。代表的な汚染物質はダイオキシン類で、ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ダイオキシン (PCDD) やポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) といった有機塩素化合物群の総称である。これらの化合物は、廃棄物の焼却や化学製品の製造過程で副産物として生成される場合があり、その化学的安定性と脂溶性の高さから環境中に長期間残留しやすい^[56]。また、ダイオキシン類は、食物連鎖を通じて生物濃縮を起こし、最終的に高次消費者である人間や大型捕食者に高濃度で蓄積するリスクがある^[57]。その毒性は非常に高く、微量でも発がん性、内分泌攪乱作用、免疫抑制効果を示すことが知られている^[58-60]。

このように、環境汚染物質は人々の健康を著しく害する恐れのある物質であることから、汚染物質の生成防止や除去などの対応策が必要である。

5-2. 多環式芳香族炭化水素 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: PAH)

ダイオキシン類に加え、多環式芳香族炭化水素 (PAH) による環境汚染が問題となっている。PAH は、2 つ以上の芳香族ベンゼン環が縮環した化合物群の総称である。高い親油性を有し、生分解プロセスに抵抗性を示すことから、一度環境中に放出されると長期間除去されずに環境中に留まるという特徴を有する。PAH は工業製品の製造過程や自動車からの排出、家庭ゴミの焼却、化石燃料の燃焼など様々な活動によって放出されるため、大気中^[61]、土壌^[62]、排水^[63]などで広く検出されており、環境を汚染することが報告されている。

PAH は発がん性や内分泌毒性を持ち、また難分解性であるため、非常に重要な汚染物質である。ヒトでは、PAH は脂質の過酸化^[64]や、核酸の損傷^[65]など、主要な細胞高分子の機能障害を引き起こす。多くの PAH は、その親型や代謝型を含め、遺伝毒性および変異原性作用の増大と関連しており、その結果、様々な形態の癌の発生につながる^[66]。さらに、これらの汚染物質に慢性的に暴露されると、DNA の修復が障害され、その結果、心肺障害やがんなど、いくつかの複合疾患への感受性が高まることが報告されている^[67]。

既知の PAH は数百種類あるが、米国環境保護庁 (US-EPA) は、環境の汚染度合いとヒトに対する有害性の観点から、優先汚染物質として 16 種類の化合物、すなわち、ナフタレン、アセナフチレン、アセナフテン、アントラセン、フルオレン、フェナントレン、ベンゾ[a]アントラセン、クリセン、フルオランテン、ピレン、ベンゾ[a]ピレン、

ジベンゾ[a,h]アントラセン、ベンゾ[k]フルオランテン、ベンゾ[b]フルオランテン、インデノ[1,2,3-cd]ピレン、ベンゾ[ghi]ペリレン (Fig. 5-1) を定めている (US - EPA, 2014)。

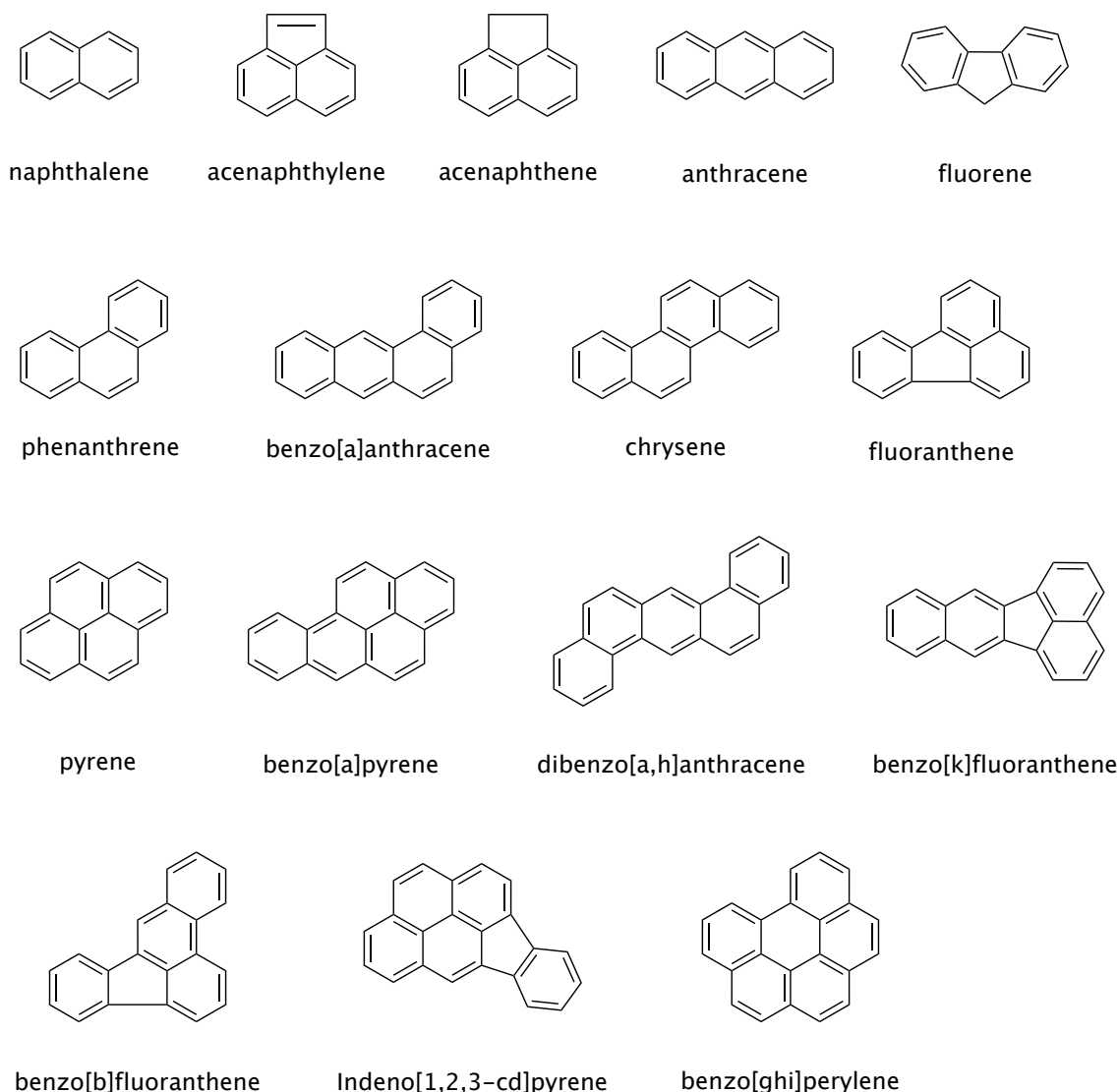


Fig. 5-1. 米国環境保護庁により優先汚染物質に指定された PAH の構造

中でもベンゾ[a]ピレンは、ヒトに対する発がん性が確実であるとして、国際がん研究機関 (IRAC) により発がん性分類のグループ 1 に指定されている。また、上記以外にも種々の PAH 誘導体において毒性が報告されており^[68]、環境中からの PAH 除去法の開発は喫緊の課題である。

5-3. PAH 除去法

これまで、汚染された土壌や水中から PAH を除去する手法が広く研究されてきた。例えば酸化^[69]、光分解^[70]、電気分解^[71]などが、PAH で汚染された土壌や水の主な処理方

法である。しかし、これらの方法は、設備投資や維持にかかるコストや、複雑な操作手順などの欠点を有している。さらに、これらの処理プロセスの中には、二次的な副生成物を放出するものがあり、その中には発がん性や変異原性のある化合物（トリハロメタン、ハロ亜硝酸など）が含まれているため、かえって公衆衛生に悪影響を及ぼすものもある。

一方で、PAH 除去法の 1 つである吸着法は、除去剤の設計と操作が簡単で、設備投資と維持コストが低く、望ましくない副生成物を生じさせないことから、PAH 除去法として有望な手法となっている。例えば活性炭を利用した PAH 吸着が報告され、PAH の除去における有用性が示されている^[72]。このような吸着法の有用性から、より効率的な PAH 吸着特性を発揮するマテリアルの創製が求められており、例えば非晶質レーヨンに銅フタロシアニンを結合した繊維であるブルーレーヨン^[73]や、多孔質オリゴマー^[74]による PAH 除去剤の開発が報告されている。しかし、効率的かつ選択的に有害な PAH 分子を吸着する機能性マテリアルの創製は困難であり、新規分子設計による PAH 除去剤の開発が望まれている。

5-4. 本研究の目的

Q2Qz1 は高い平面性とカチオン性を有することから、PAH 分子に特徴的な π 平面性分子との選択的かつ効率的な複合体形成が可能であると予測され、さらに Q2Qz1 は構造修飾が容易であることから、オリゴマー化に利用できる官能基を導入し、オリゴマーの原料として利用することが可能である。このことから、Q2Qz1 をオリゴマー化することで、PAH 選択的な吸着特性を有する新たな機能性マテリアルの創製が可能であると期待された。本研究により、これまで汎用されてきた銅フタロシアニンによる吸着と TQ 誘導体による吸着の特性を比較することで、新たな PAH 除去剤の開発指針となることが見込まれた。そこで本研究では、Q2Qz1 オリゴマーによる PAH 除去剤の開発と、その機能性評価に着手した。

5-5. Q2Qz1 と PAH との会合特性

オリゴマーを合成するに際し、実際に置換基を有する Q2Qz1 が PAH と会合体を形成するかどうか評価した。Methyl Q2Qz1 5i (Fig. 5-2) を使用し、PAH の一種であるコロネンに対する DMSO- d_6 中での ^1H NMR 滴定試験により、相互作用解析を行なった。滴定試験の結果、5i を添加するごとにコロネン由来のピークの漸次的な高磁場シフトを確認し、5i とコロネンが相互作用していることが示唆された (Fig. 5-3)。

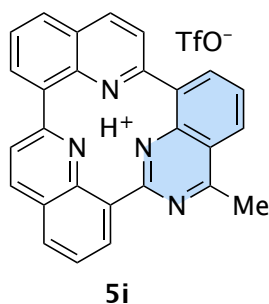


Fig. 5-2. 5i の構造

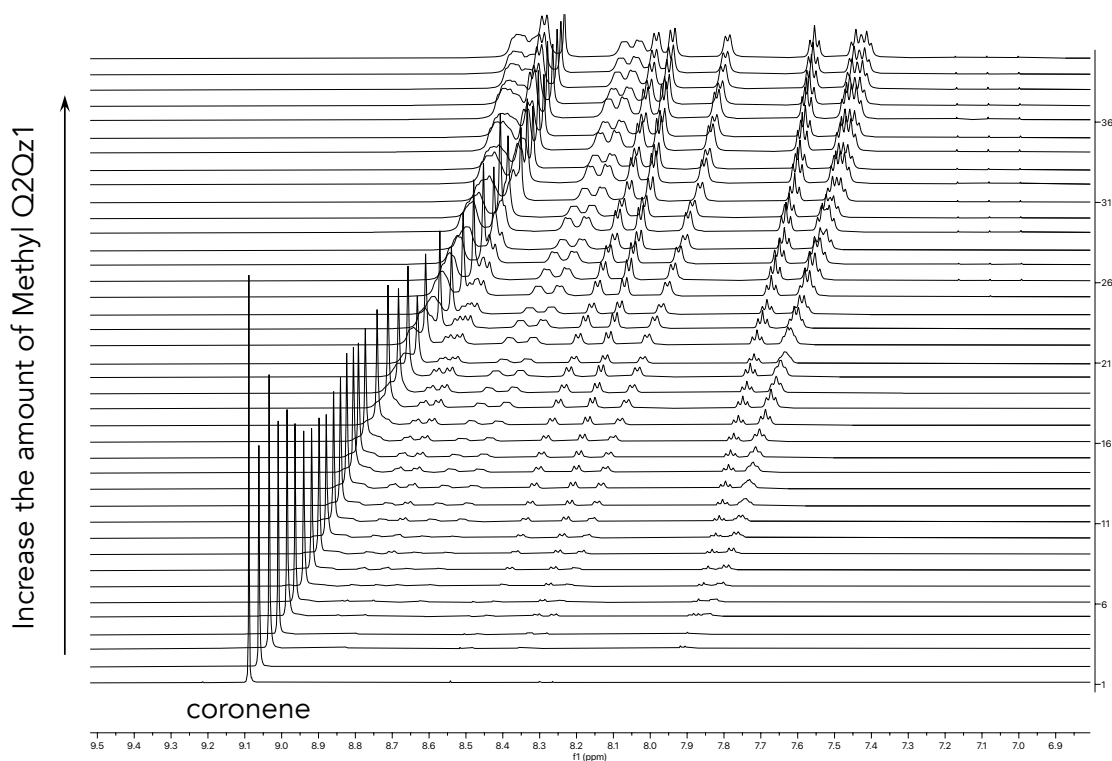


Fig. 5-3. 5i とコロネンとの ^1H NMR 滴定

^1H NMR 滴定試験により得られたケミカルシフト変化値から、Thordarson らにより報告された bindfit^[75,76] (<http://app.supramolecular.org/bindfit/>) を用いて会合定数を算出したところ、主に 5i:コロネン = 1:1 の複合体が得られると予測され、 $K = 1.23 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ であることが明らかとなった (Fig. 5-4,5,6)。先行研究にて、TQ とコロネンを用いた $\text{DMSO}-d_6$ での ^1H NMR 滴定試験にて、1:1 複合体の会合定数は $K = 1.62 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ と見積もられていることを考慮すると、Q2Qz1 は置換基を有する場合でも TQ と同程度の PAH 会合特性を有することが示された。

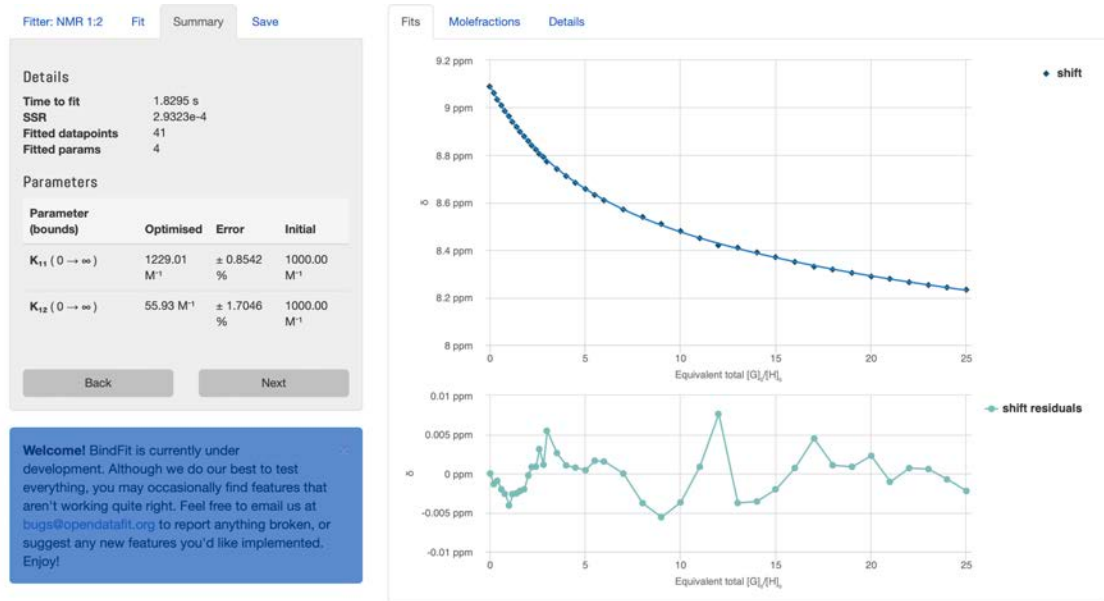


Fig. 5-4. ¹H NMR 滴定データの非線形回帰分析

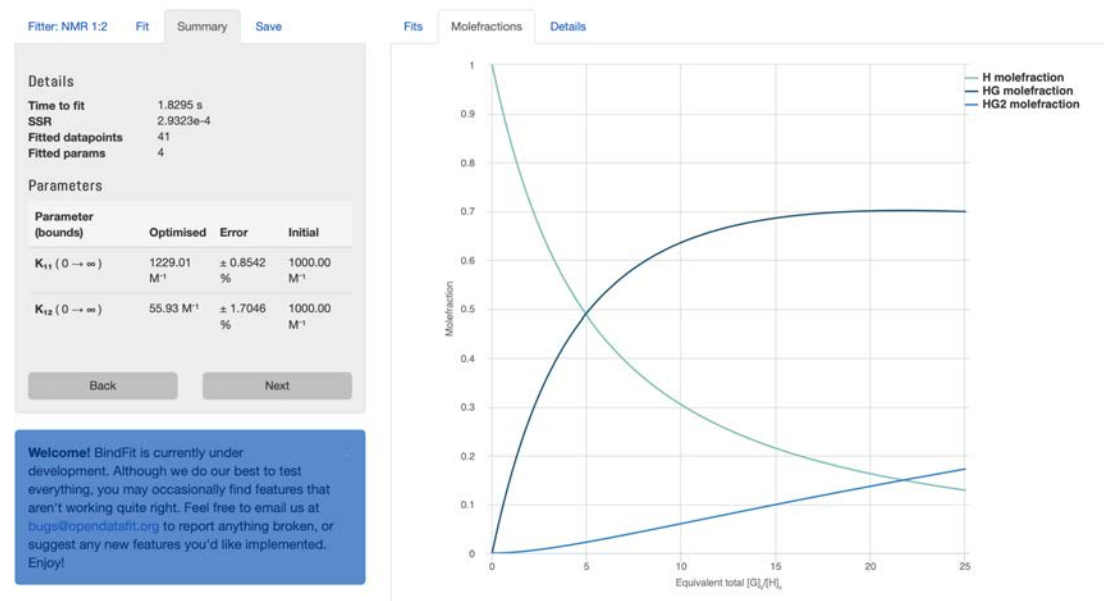


Fig. 5-5. 得られた会合定数に基づくコロネン : 5i = 1 : 1 複合体および 1 : 2 複体のモル分率のシミュレーション

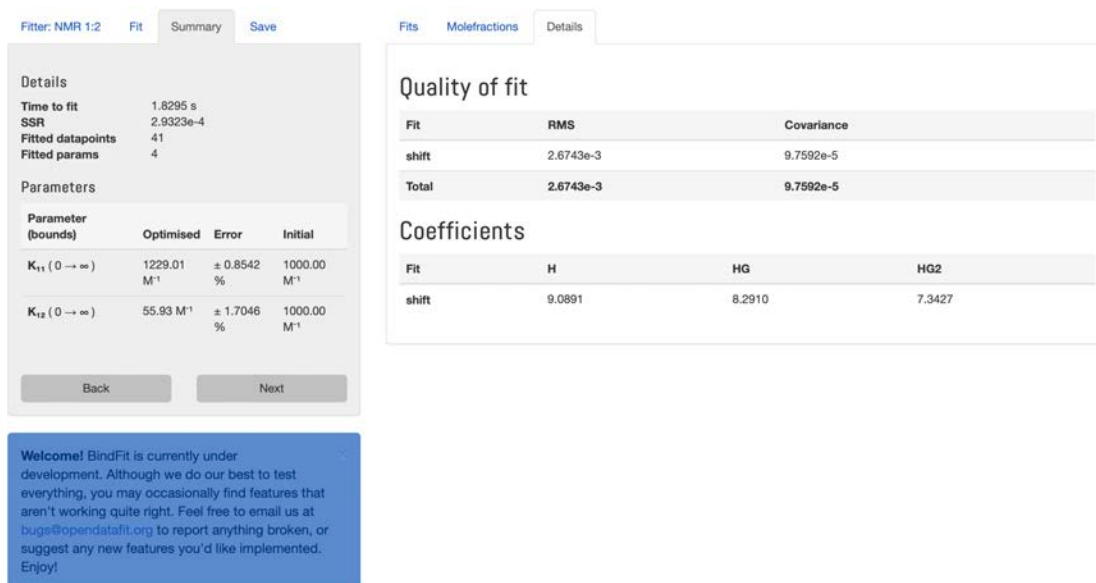
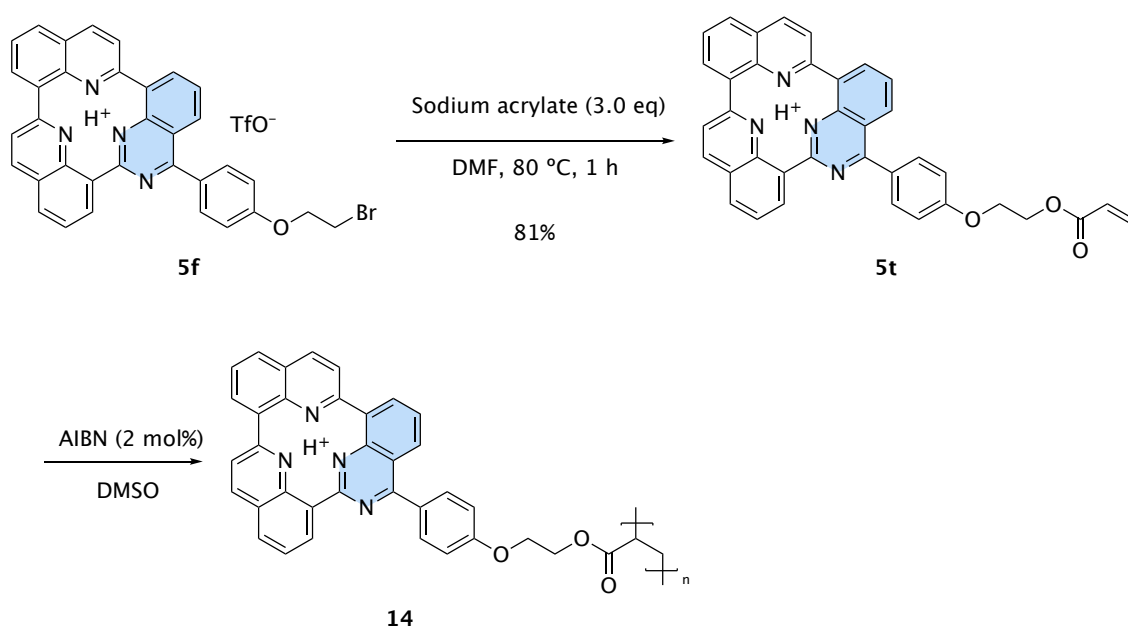


Fig. 5-6. フィッティングのクオリティ

以上の結果から、Q2Qz1 をオリゴマー化することにより、PAH 吸着特性を有するオリゴマーを創製可能であることが示唆された。

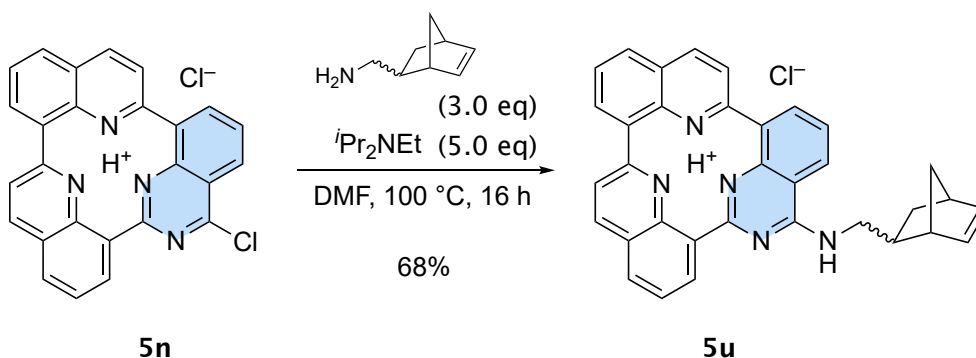
5-6. Q2Qz1 オリゴマーの合成

Q2Qz1 オリゴマーを合成するにあたり、オリゴマー合成に利用可能なモノマー構造としてアクリル酸構造を導入し、5t を合成した後、ラジカル重合によりアクリレートオリゴマー14 の合成を試みたところ、原料の残存のみ確認されたことから、重合反応が効果的に進行していない可能性が示唆された (Scheme 5-1)。



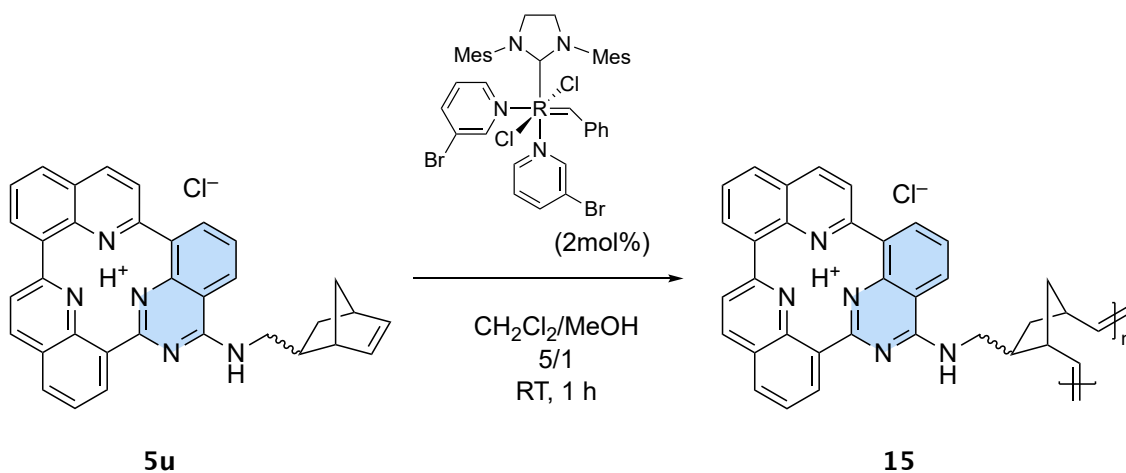
Scheme 5-1. 5t の合成とオリゴマー化

効果的な重合反応の進行を期待し、ノルボルネン構造の導入と開環メタセシス重合 (Ring opening metathesis polymerization: ROMP) によるオリゴマー合成を試みた。DQ-amide に対して 5-ノルボルネン-2-カルボニトリルを用いた Q2Qz1 形成反応は進行しなかったため、Chloro Q2Qz1 **5n** に対する 5-ノルボルネン-2-メチルアミンの反応にて 5-norbornene-2-methy-amino Q2Qz1 **5u** を合成した (Scheme 5-2)。



Scheme 5-2. 5-norbornene-2-methy-amino Q2Qz1 **5u** の合成

続いて、ROMP にて高い触媒活性が報告されている grubbs 第 3 世代触媒^[77]による反応で Q2Qz1 オリゴマー**15** を合成した (Scheme 5-3)。



Scheme 5-3. Q2Qz1 オリゴマー**15** の合成

5-7. Q2Qz1 オリゴマー**15** の解析

合成した **15** の分子量分布を、東ソー分析センターにて測定して頂いた。

GPC 測定条件

GPC 装置: HLC8320GPC (東ソー製)

カラム： TSKgel guardcolumn SuperH-H
+TSKgel SuperHM-H (6.0mmI.D.×15cm) ×2 本（東ソー製）

溶離液： Pentafluorophenol（富士フィルム和光純薬製）/ Chloroform（富士フィルム和光純薬製 HPLC grade）= 1/2（重量比）

検出器： 示差屈折率計（RI 検出器）、polarity=（+）

流速： 0.6 mL/min

カラム温度： 40 °C

試料濃度： 0.03%（wt/wt）

試料注入量： 20 μL

試料前処理： 試料を 1.77mg 秤量し、2 g の pentafluorophenol を加えて 100 °C で 4 時間加熱した後、120 °C で 1 時間加熱させた。放冷後、4 g の chloroform を加えて緩やかに振り混ぜた。不溶解物が確認されたため、0.45 μm の PTFE カートリッジフィルターを用いた濾過により除去し、可溶分のみ GPC 測定に供した。

検量線： 標準ポリスチレン（PS）（東ソー製）を用いた 3 次元近似曲線。従って得られる値は PS 換算分子量となる。

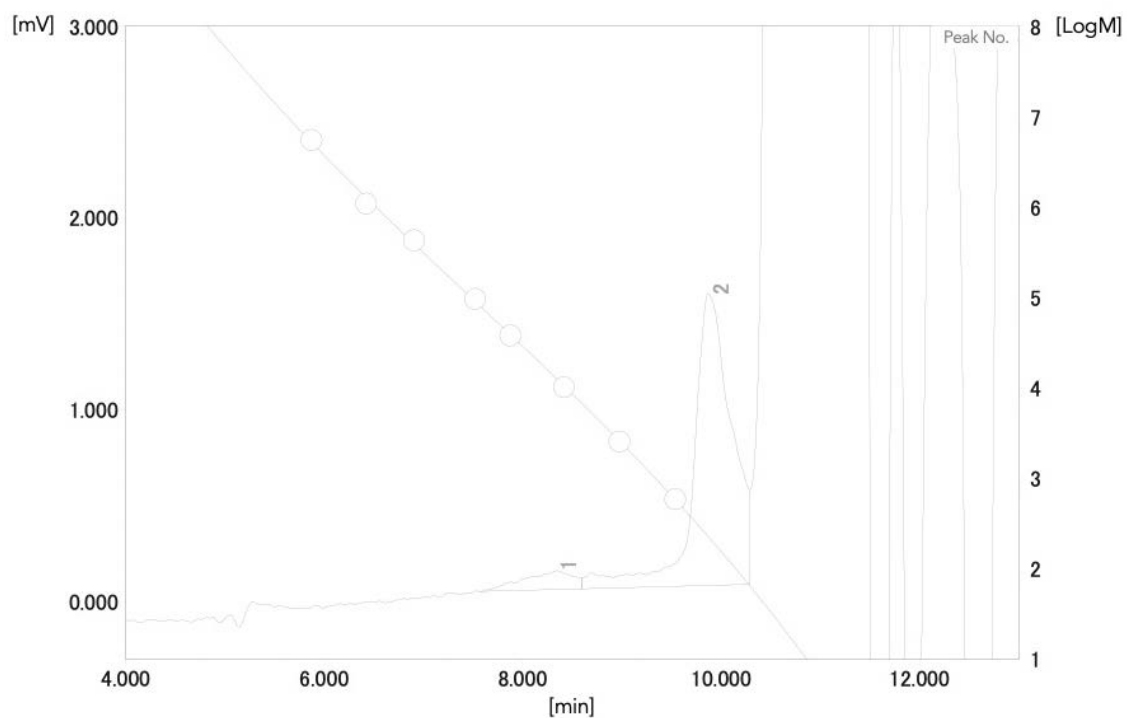


Fig. 5-7. GPC 測定のカロマトグラム

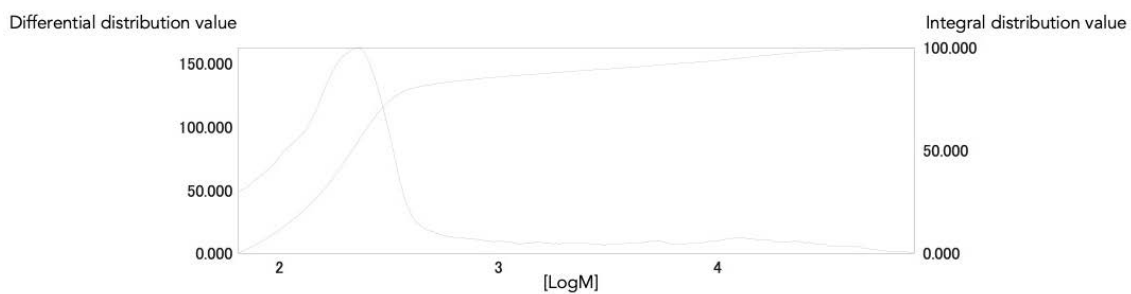


Fig. 5-8. 分子量分布曲線

Table 5-1. ベースピーク

	[min]	[mV]	[mol]	Mn	14,818
peak start	7.577	-0.058	79,168	Mw	20,390
peak top	8.332	0.035	12,980	Mz	28,089
peak end	8.625	-0.016	6,307	Mz+1	36,254
				Mv	1
				Mp	12,515
height (mV)			0.098	Mz/Mw	1.378

area (mV*sec)	3.523	Mw/Mn	1.376
area% (%)	7.734	Mz+1/Mw	1.778

Table 5-2. 谷ピーク

	[min]	[mV]	[mol]	Mn	176
peak start	8.625	-0.016	6,307	Mw	389
peak top	9.873	1.520	226	Mz	1837
peak end	10.300	0.381	63	Mz+1	3889
				Mv	1
				Mp	226
height (mV)			1.594	Mz/Mw	4.727
area (mV*sec)			42.031	Mw/Mn	2.202
area% (%)			92.266	Mz+1/Mw	10.009

Table 5-3. 分子量計算結果

All

	[min]	[mV]	[mol]	Mn	191
peak start	7.577	-0.058	79,168	Mw	1935
peak top	9.873	1.520	226	Mz	23226
peak end	10.30 0	0.381	63	Mz+1	35780
				Mv	1
				Mp	226
height (mV)			1.692	Mz/Mw	12.001
area (mV*sec)			45.554	Mw/Mn	10.131
area%			100.00		
(%)			0	Mz+1/Mw	18.487

本結果は、合成したオリゴマー15の重量平均分子量（Mw）が2000程度であることを示しており、モノマーの分子量が約600であることを考慮すると、本オリゴマーの体積の大半を3量体が占めると考えられる。オリゴマーの重合度が低いのは、Q2Qz1が多量体を形成するごとに分子間相互作用により不溶性の複合体を形成し、反応系外に析出するためだと考えられる。実際にオリゴマー合成時、反応開始約5分後に固体が析出することを確認している。得られたオリゴマー15の重合度は低いものの、PAH吸着特

性を示すマテリアルとして機能すると考えられることから、PAH 吸着試験に使用した。

5-8. 吸着試験

得られた 15 により、発がん性が懸念される PAH であるベンゾ[a]ピレン 16^[78]の吸着試験を実施した。対照群として、PAH 吸着特性を示すことが報告されているブルーレーヨン^[79]を使用した。以下に、15 またはブルーレーヨンを添加した溶液を 24 時間震盪した後の溶液中の 16 の残存量を示す (Fig. 5-9)。なお、残存率は溶液の蛍光強度から、検量線を用いて算出した。

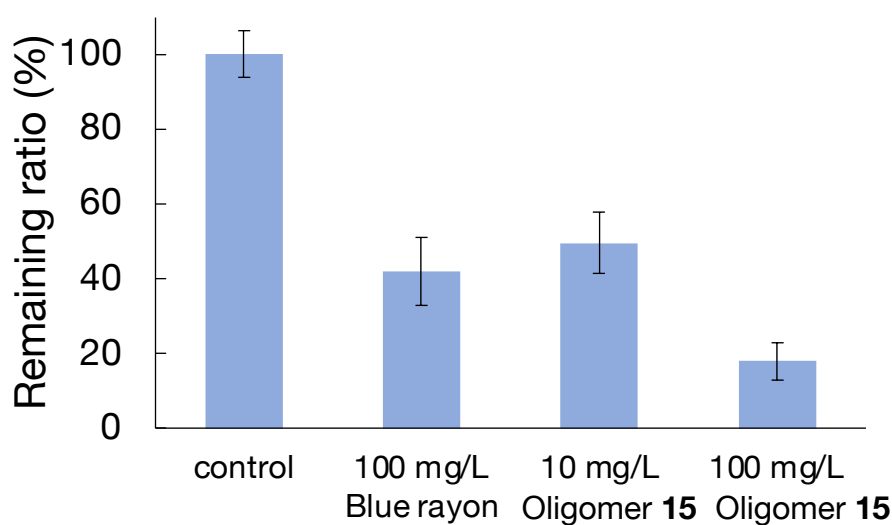


Fig. 5-9. 吸着試験後の ベンゾ[a]ピレン 16 の残存率

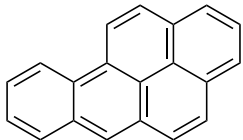
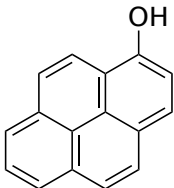
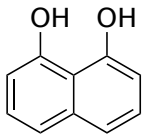
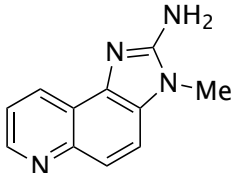
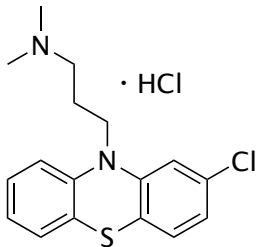
使用した 15 の容量依存的に 16 の残存量が減少していることから、16 が吸着された可能性が示唆された。また、100 mg/L のブルーレーヨンを添加した場合の 16 の残存量と比較して、同量のマテリアル添加時における残存量が低値を示したことから、オリゴマー15 による 16 の効率的な吸着が示唆された。

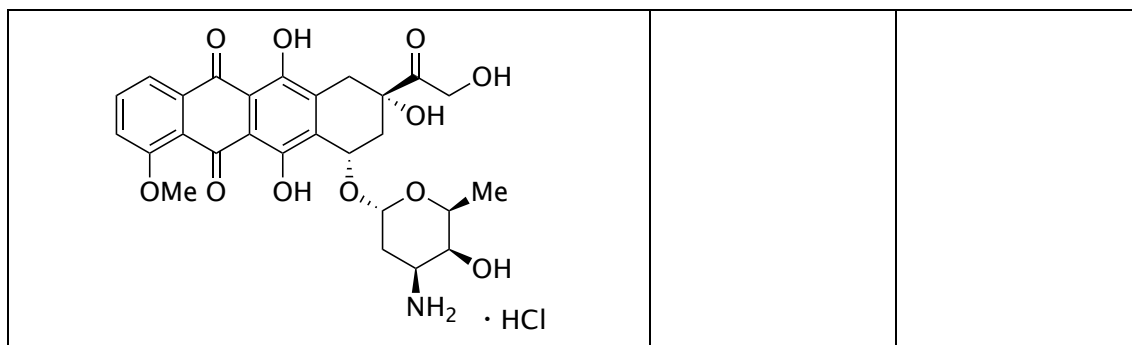
続いて吸着試験後の 15 を回収し、1,4-ジオキサンを用いて 15 から 16 を抽出し、回収率を算出した。その結果、600 μ L の 1,4-ジオキサンにて約 80%の 16 の回収が確認された。このことから、オリゴマー15 添加後の震盪による 16 の減少は、固体の持つ吸着特性によるものであることが示された。

5-9. 吸着基質の検討

種々の基質について吸着試験を実施した。以下に基質の構造と吸着率、回収率を示す。

Table. 5-4. 基質の構造と吸着率及び回収率

substrate	Adsorption (%)	Overall recovery (%)
ベンゾ[a]ピレン 16 	82.0±4.9	>80
1-ヒドロキシピレン 17 	86.2±5.4	>99
1,8-ジヒドロキシナフタレン 18 	63.0±3.1	>99
IQ (2-Amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline) 19 	22.1±1.2	–
クロルプロマジン塩酸塩 20 	–	–
ドキシソルビシン塩酸塩 21	–	–



吸着試験の結果、電子豊富な PAH である 1-ヒドロキシピレン 17 においては効率的な吸着を確認し、環数が減少した PAH である 1,8-ジヒドロキシナフタレン 18 では吸着効率の低下を確認した。このことから、オリゴマー15 による PAH 吸着特性は、電子不足な Q2Qz1 と PAH による π 相互作用に由来すると考えられる。また、ヘテロサイクリックアミンの一種である IQ 19 は、食品中に含まれる発がん性物質であることが報告されているが^[80]、19 ではほとんど吸着が確認されず、また抗精神病薬として使用されるクロルプロマジン塩酸塩 20 や、アントラサイクリン系の抗がん剤であるドキソルビシン塩酸塩 21 では吸着が確認されなかった。このことから、オリゴマー15 による PAH 選択的な吸着特性が示された。

5-10. ブルーレーヨンとの比較

オリゴマー15 による吸着に関し、PAH 除去剤としての機能が見出されているブルーレーヨンとの比較を行った。16 の吸着に要する時間について、ブルーレーヨンでは 30 分程度の振盪で基質の吸着が完了するのに対し、オリゴマー15 では比較的ゆっくりと吸着が進行し、24 時間の振盪にて吸着量が最大となった (Fig. 5-10)。これは、Q2Qz1 骨格と PAH の錯体形成において、会合速度定数および解離速度定数が小さく、化学交換が遅いために平衡化に要する時間が長く、一方でブルーレーヨンを構成する銅フタロシアニン (Fig. 5-11) では化学交換が速く、平衡に達するまでの時間が短いということを示唆している。このことから、河川のような水流が速い場所で PAH 吸着に使用する場合には、オリゴマー15 はブルーレーヨンと比較して不利である可能性が示唆された。オリゴマー15 では、Q2Qz1 ユニット同士が高度に密集していることで他分子との脱吸着速度が低下していると考えられることから、リンカー長が異なるのオリゴマーを合成し、吸着速度への影響を検討する必要がある。

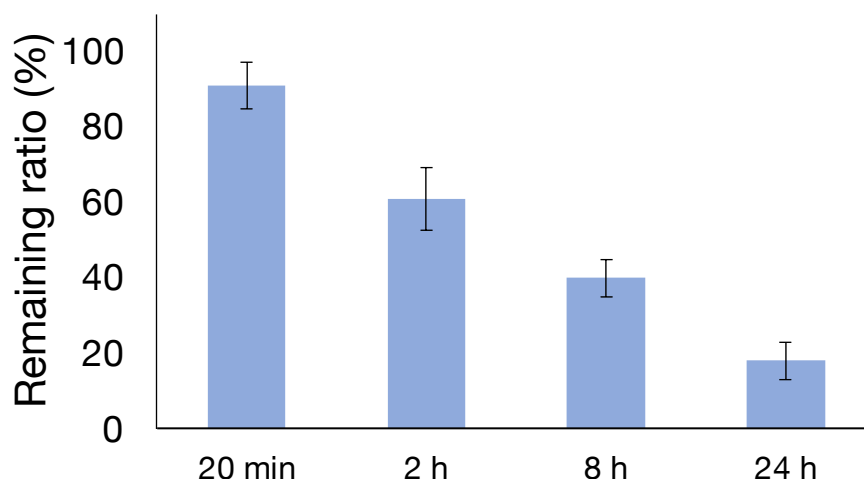


Fig. 5-10. 15 存在下における 16 の時間毎の残存率

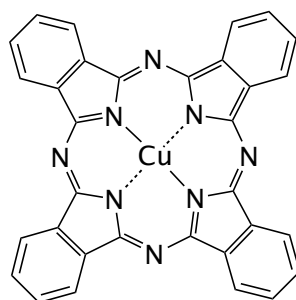


Fig. 5-11. 銅フタロシアニンの構造

基質選択性については、ブルーレーヨンの先行研究^[79]と比較すると、ブルーレーヨンでは本研究と同様の実験条件のもと、**19** において 79%、**20** において 61%の吸着が確認されていることから、基質選択性は低く、Q2Qz1 を用いた除去剤において高い PAH 選択性が確認された。PAH 分子は電子豊富で、ヘテロサイクリックアミンは電子不足であることから、電子不足である Q2Qz1 は電子豊富な PAH と相互作用し、電子不足の基質とは相互作用しないと考えられる。一方でフタロシアニンは電子豊富なイソインドール骨格から成る平面性分子であることから、電子不足の基質と相互作用することが可能であると考えられる。このことから Q2Qz1 による除去剤は、土壌から抽出した水溶液から PAH を選択的に吸着する使用法において有効であると考えられるが、吸着剤および基質の電子密度と吸着効率の相関に関する詳細な解析と、より広範な吸着基質の精査が必要である。

5-11. 水流による抽出試験

オリゴマー**15**にて吸着した PAH が、水流によって流出した場合、汚染水からの PAH 除去に本オリゴマーを用いることはできない。そこで、PAH を吸着したオリゴマーを水

流に晒し、PAH が保持されるかどうか試験した。

17 を吸着させた 15 を 0.1 mL/min の水流に 1 時間晒し、流出液に含まれる 17 を定量した。その結果、流出液には基質が含まれないことが確認された。また、水流に晒された 15 を回収し、MeOH にて溶出させたところ、定量的に 17 の回収が確認された。このことから、水流によって 15 に吸着された PAH は抽出されないことが示された。

5-12. 再利用試験

15 による PAH 吸着が繰り返し可能であるかを評価するため、PAH を吸着した固体から PAH を有機溶媒で抽出し、乾燥させたオリゴマーによって再度吸着試験を実施することで、PAH 吸着の有無を評価した。

17 を基質として使用し、吸着試験を実施した。その後、15 を回収し、5-8 項と同様の手順で 17 の吸着を確認した。回収したオリゴマーから 17 を MeOH で抽出し、定量的な回収を確認した後、オリゴマーを真空乾燥し、再度同様の吸着試験を実施した。その結果、2 回目の吸着試験において 82% の 17 の吸着が確認された。同様に 3 回目の試験を実施したところ、80% の吸着が見られたことから、15 は繰り返し吸着試験に利用可能であることが示された (Fig. 5-12)。

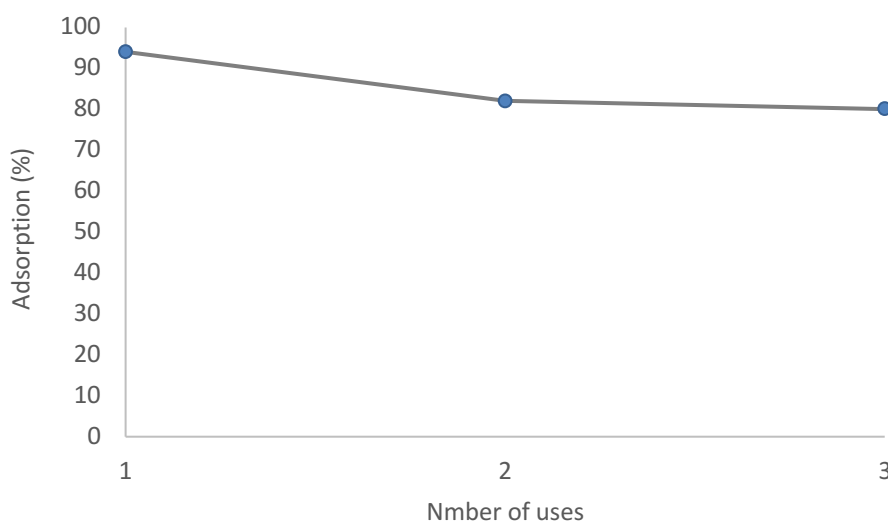
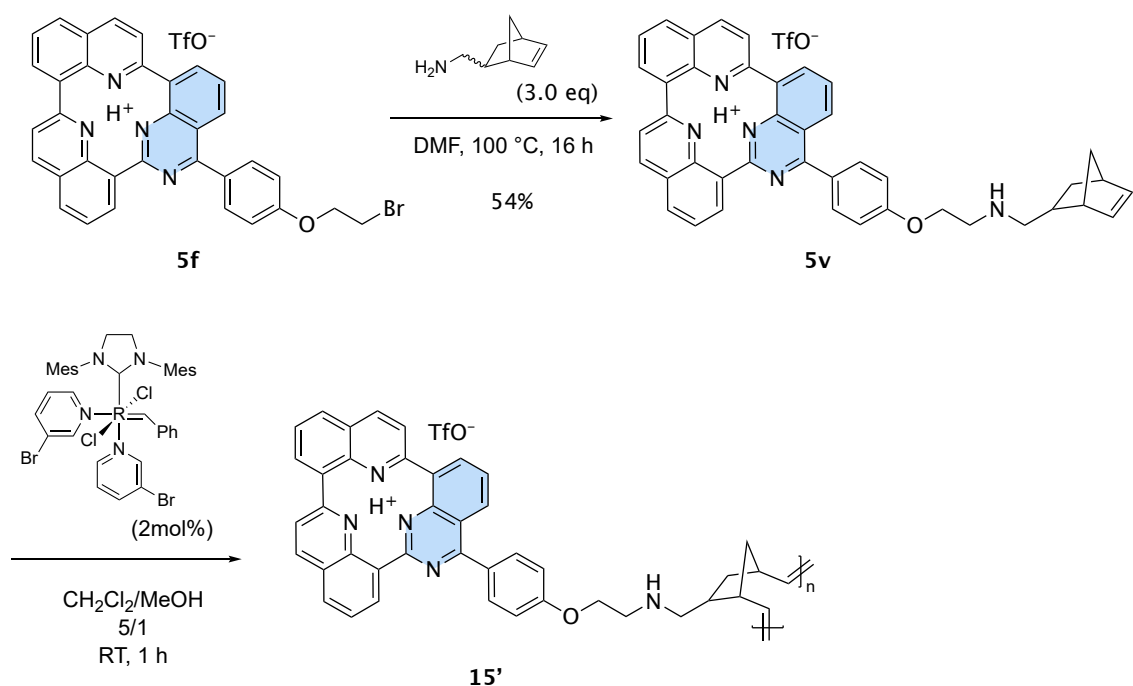


Fig. 5-12. 利用回数毎の吸着効率

5-13. Q2Qz1 オリゴマーの重合度改善

重合度の向上を狙い、リンカーを伸ばした誘導体にてオリゴマー化を試みた。5f に対して 5-ノルボルネン-2-メチルアミンを反応させ、5v を合成した。精製が困難であったため、本誘導体の単離には至らず、90%程度の純度ではあったものの、5v に対して ROMP を実施し、15 と同様の不溶性の固体 15' を合成した (Scheme 5-4)。



Scheme 5-4. 15'の合成

GPC にて解析したところ、Mw は 4 万程度と大幅に改善したが、不純物由来のピークにより Mn が低い材料が得られたことが明らかとなった。

GPC 測定条件

GPC 装置： HLC8320GPC (東ソー製)

カラム： TSKgel guardcolumn SuperH-H
+TSKgel SuperHM-H (6.0mmI.D.×15cm) ×2 本 (東ソー製)

溶離液： Pentafluorophenol (富士フィルム和光純薬製) / Chloroform (富士フィルム和光純薬製 HPLC grade) = 1/2 (重量比)

検出器： 示差屈折率計 (RI 検出器)、polarity= (+)

流速： 0.6 mL/min

カラム温度： 40 °C

試料濃度： 0.1% (wt/wt)

試料注入量： 20 μ L

試料前処理： 試料を 2.7mg 秤量し、0.9 g の pentafluorophenol を加えて 100 °C で 1 時間加熱した。放冷後、1.8 g の chloroform を加えて緩やかに振り混ぜた。不溶解物が確認されたため、0.45 μ m の PTFE カートリッジフィルターを用いた濾過により除去し、可溶分のみ GPC 測定に供した。

検量線： 標準ポリスチレン (PS) (東ソー製) を用いた 3 次元近似曲線。従って得られる値は PS 換算分子量となる。

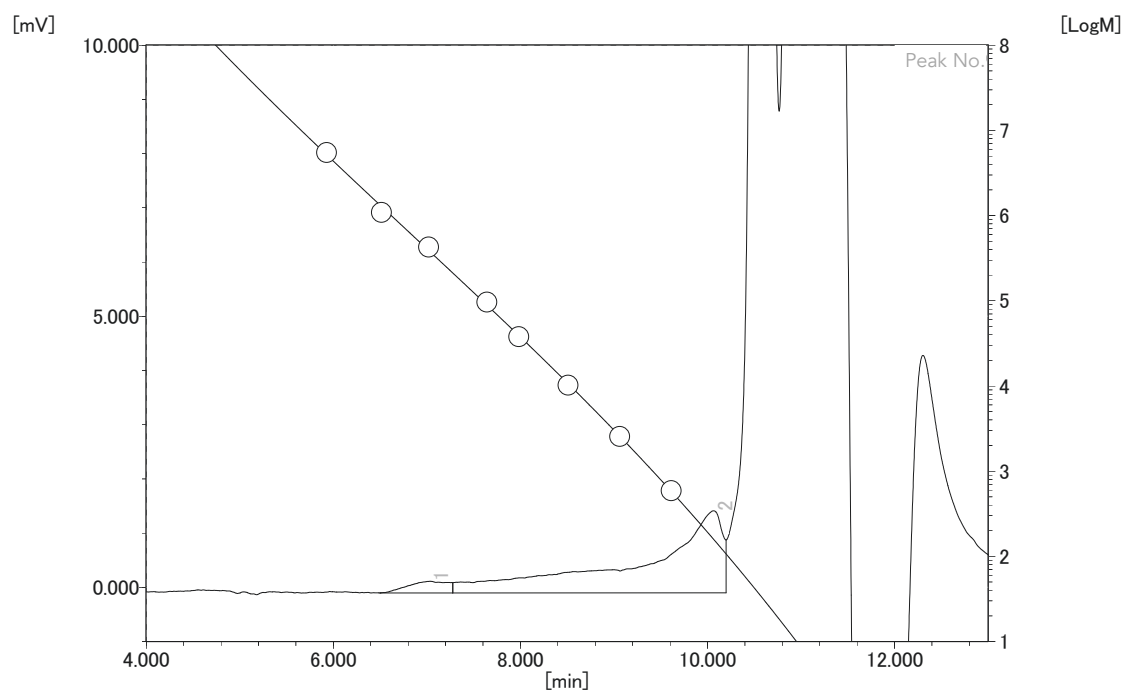


Fig. 5-13. GPC 測定のカロマトグラム

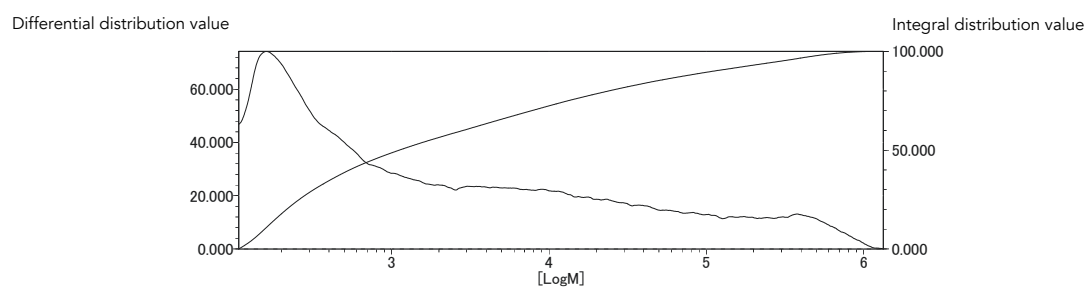


Fig. 5-14. 分子量分布曲線

Table 5-5. ベースピーク

	[min]	[mV]	[mol]	Mn	380,395
peak start	6.498	-0.103	1,332,697	Mw	448,100
peak top	7.027	0.111	383,135	Mz	532,562
peak end	7.278	0.085	211,389	Mz+1	624,037
				Mv	1
				Mp	383,136
height (mV)			0.214	Mz/Mw	1.188
area (mV*sec)			6.342	Mw/Mn	1.178

area% (%)	6.627	Mz+1/Mw	1.393
-----------	-------	---------	-------

Table 5-6. 谷ピーク

	[min]	[mV]	[mol]	Mn	430
peak start	7.278	0.085	211,389	Mw	13,822
peak top	10.062	1.411	160	Mz	94,436
peak end	10.198	0.871	106	Mz+1	136,807
				Mv	1
				Mp	160
height (mV)			1.513	Mz/Mw	6.832
area (mV*sec)			89.368	Mw/Mn	32.170
area% (%)			93.373	Mz+1/Mw	9.898

Table 5-7. 分子量計算結果

All

	[min]	[mV]	[mol]	Mn	460
peak start	6.498	-0.103	1,332,697	Mw	42,600
peak top	10.062	1.411	160	Mz	399,826
peak end	10.198	0.871	106	Mz+1	589,172
				Mv	1
				Mp	160
height (mV)			1.727	Mz/Mw	9.386
area (mV*sec)			95.710	Mw/Mn	92.585
area%			100.000	Mz+1/Mw	13.830
(%)					

以上の結果より、適切な長さのリンカーを有し、かつ純度良く合成できる Q2Qz1 誘導体を設計し、重合させることにより、重合度の改善は可能であると考えられる。また、重合方法についても検討の余地があることから、さらなる検討により重合度の高いオリゴマーを創製し、PAH 除去剤として応用可能性を見出すことが求められる。

5-14. 結論

ノルボルネン構造を有する Q2Qz1 誘導体に対する ROMP にて得られたオリゴマー 15 は、PAH 分子 16-18 を選択的に、効率的に吸着することが明らかとなった。また、

水流による流出が見られず、繰り返し吸着に使用可能であることから、Q2Qz1 骨格は PAH 除去剤の開発に有用な分子であることが示された。今回得られたオリゴマーは重合度が低いという課題を有するが、Q2Qz1 とオリゴマー化する官能基間のリンカー長を伸ばす、トシル基等のヒドロキシ基と反応しやすい置換基を有する誘導体をセルロース繊維のヒドロキシ基と反応させ、セルロースに共有結合させるといった方法で重合度の課題を解決することで、より効果的な PAH 吸着オリゴマーの開発が可能であると考えられる。

第 6 章 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

6-1. グアニン四重鎖 (G4)

がんは 1981 年から日本人の死因第一位の病気であり、これまでに効果的ながん治療法の開発が進められてきたが、従来のがん治療には大きな副作用が伴うことから、副作用を低減した抗がん剤の開発が望まれている。副作用を減弱させるためには、がん細胞にのみ作用し、正常細胞には作用しない細胞毒性を実現する必要がある。そこで、主にがん細胞の増殖において重要な役割を果たす分子を標的とする治療法により、正常細胞への毒性を軽減する方法が模索されている。その中で近年注目を集めているのがグアニン四重鎖 (G4) である。G4 は、グアニンに富む DNA 配列が、ナトリウムイオンあるいはカリウム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 (Fig. 6-1)。G4 はグアニン 4 分子が *hoogsteen* 型の水素結合により平面構造となった G-カルテットが、 π 相互作用により積み重なった構造を特徴とする。

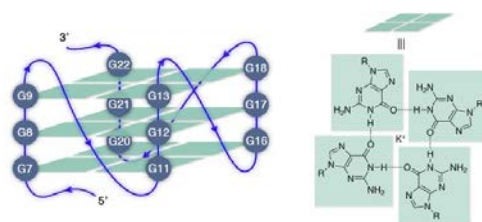
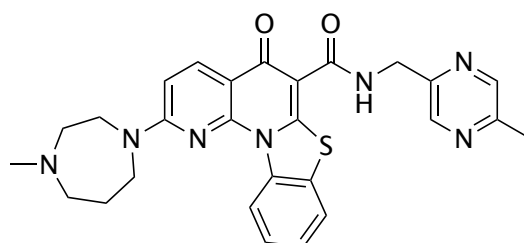


Fig. 6-1. G4 の構造

G4 は *c-MYC* や *KRAS* といったがん原遺伝子のプロモーター領域に高頻度に発現することが報告されており、遺伝子の転写、翻訳を制御することで癌細胞の増殖に関連していることが明らかとなっている^[81]。*c-MYC* 遺伝子はがん遺伝子の一種であり、多くのがんで過剰発現や活性化が確認されている重要な遺伝子である。この遺伝子は複数のプロモーターを持ち、それらの複雑な転写制御によって遺伝子発現が細胞環境や条件に応じて調節されている。特に P1 プロモーターの 117 塩基对上流に位置する *nuclease hypersensitivity element* (NHE) III1 は、*c-MYC* 遺伝子の転写活性の 80~90% を制御する極めて重要なエレメントであると報告されている^[82]。この NHE III1 配列は、グアニンに富む特徴的な塩基配列を持ち、特定の条件下で G4 を形成することが明らかになっている^[83-85]。G4 構造の形成は、*c-MYC* 遺伝子における転写開始や RNA ポリメラーゼの結合効率にも影響を及ぼす可能性が指摘されており、このような制御機構はがん細胞における *c-MYC* 遺伝子の異常な発現を抑制する新たな治療標的として注目されており、小分子化合物を用いた G4 構造の安定化は、がん治療へと応用可能であると期待されて

いる^[86]。

さらに、G4 は[TTAGGG]配列の繰り返しを特徴とするテロメア領域においても形成され、G4 が形成された場合には、テロメア領域の伸長に関与する酵素であるテロメラーゼによるテロメア領域の認識が阻害されることが報告されている^[87]。テロメラーゼはがん細胞において活発に働くことでがん細胞の無尽蔵な増殖に寄与していることから、テロメラーゼを阻害することでがん細胞の増殖を抑制することが可能である。すなわち、G4 を安定化させる外因性リガンドは、テロメア領域における G4 形成を促進し、テロメラーゼの活性を阻害することで、がん細胞の増殖抑制効果をもたらすと考えられている。実際に、G4 を安定化するリガンドである pidnarulex (Fig. 6-2) によるテロメラーゼ阻害と、それに伴う抗腫瘍活性が見出されており、本分子は 2023 年に第二相臨床試験に移行し、2025 年現在試験が進行中である^[88]。このように G4 リガンドは、がん細胞において特に重要な役割を担う G4 構造をターゲットとした新規機序の抗がん剤としての応用が期待されている。



Pidnarulex

Fig. 6-2. Pidnarulex の構造

また、G4 リガンドの研究は他の病態生理学的プロセスへの応用にも広がりつつある。例えば、G4 の形成は遺伝子発現の調節にも関与していると考えられており、がんのみならず、筋萎縮性側索硬化症の治療^[89]や COVID-19 感染症の治療^[90]など、幅広い疾患に対する治療ターゲットとしての可能性を秘めている。G4 構造は多岐に渡ることから、より選択性の高い G4 リガンドの開発が進むことで、これらの疾患に対する新規治療法の確立が期待される。

6-2. G4 リガンドに求められる物性

G4 リガンドには、選択的かつ強固に G4 構造を安定化するための物性が求められる。G4 リガンドの設計指針として現在のところ確立されているのは、以下の特徴を持つ分子の創製である。

1. 剛直な平面構造

G4 は、G-カルテットが積層した構造を特徴とすることから、G4 の末端側において G-カルテットと π 相互作用する分子が共存することで、G4 構造が安定化される。多く

の G4 リガンドによる G4 安定化は、G4 に対するエンドスタッキングによってもたらされる。このことから、G4 との相互作用を達成するためには、G-カルテットとの π 相互作用が可能な平面構造を分子内に組み込み、エンドスタッキングによる G4 安定化を狙うのが望ましい。加えて、G4 とのスタッキング相互作用を安定なものとするため、そして二重鎖 DNA へのインターカレーションによるオフターゲット毒性を防ぐために、リガンドは剛直な構造を有していることが望ましいと考えられている^[91]。

2. カチオン性

G4 近傍にはヌクレオチド構造の糖やリン酸部位が配置されている。リン酸部位はアニオン性の構造であることから、リガンド内にカチオン性置換基を導入することで、G4 近傍に存在するリン酸部位とのイオン性相互作用を促し、G4 との結合をより強固にすることが可能である。例えば、ポリアミンやアルキルアミンといったカチオン性の置換基を持つ分子をリガンドに導入することが考えられる。このようなカチオン性置換基の導入により、G4 近傍に存在するリン酸部位との静電的な相互作用が促進され、G4 とリガンドの結合力が向上する例が複数報告されている^[86]。

上記のような特徴を持つ分子は G4 リガンドとして優れた性質を有すると考えられることから、G4 リガンド設計の主要な戦略とされている。

6-3. マクロサイクル G4 リガンド

広範囲に π 電子が共役した平面構造を有するマクロサイクルは、効率的に G4 と π 相互作用する強力なリガンドとして機能することが報告されている。例えばテロメスタチン (Fig. 6-3) は天然由来の 8 環 24 員マクロヘテロサイクルであり、G4 に対して非常に高い親和性を示し、二重鎖 DNA にはほとんど親和性を示さない選択的な G4 リガンドであることが示されている^[92]。

その他によく知られる G4 リガンドとしては、5,10,15,20-tetra-(N-methyl-4-pyridyl)porphine (TMPyP4, Fig. 6-3) が挙げられる。TMPyP4 は複数の G4 に対して高い親和性を示し、商業的に容易に入手可能であることから、幅広く研究に用いられてきた。TMPyP4 と DNA との相互作用に関する研究は 1979 年に初めて報告され^[93]、その 20 年後に強力な G4 リガンドとしての利用可能性について報告された^[94]。TMPyP4 はテロメア領域における G4 の安定化を介してテロメラーゼ活性を阻害し、抗腫瘍効果を示すことが報告されている^[95]。

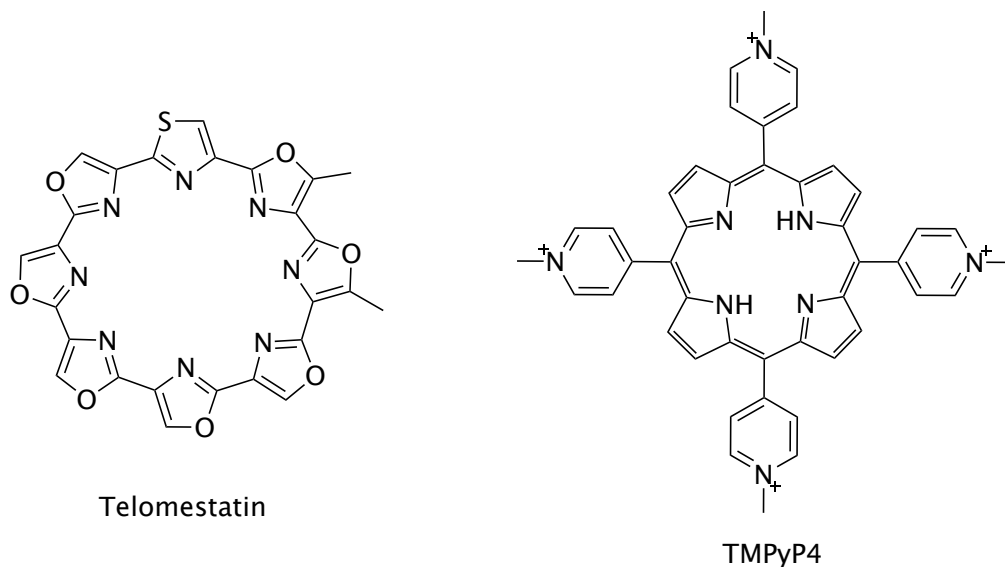


Fig. 6-3. テロメスタチン及び TMPyP4 の構造

マクロサイクルリガンドは合成の困難さという課題があるものの、強力な G4 リガンドとして機能することから、G4 リガンドの探索において重要な研究領域である。

6-4. 本研究の目的

TQ は、剛直な擬平面性マクロサイクルであり、中心空隙には常にプロトンが捕捉され、カチオン性を帯びている。このことから、TQ は G4 リガンドとして優れた物性を有すると考えられた。先行研究にて TQ と DNA による相互作用の予備的な知見が得られているが、詳細に DNA との相互作用を解析した研究例はないため、薬理活性分子として TQ の機能性を開拓する上で、G4 との相互作用解析は重要な知見になると考えられた。また、合成法を確立した Q2Qz1 誘導体を用いることで、平面性向上による G4 との π 相互作用の増強や、カチオン性側鎖の導入による G4 リン酸部位との相互作用増強を狙うことが可能であることから、TQ を起点とした新機軸の G4 リガンド探索が可能であることが見込まれた。そこで本研究では、TQ による新規 G4 リガンド創製を目的とした。

6-5. TQ と G4 の相互作用解析

TQ と G4 の相互作用を評価するため、c-MYC G4 を用いて UV 滴定実験を実施した。TQ 溶液に対して c-MYC G4 を徐々に添加すると、TQ の吸収極大波長である 380 nm で明確な赤方偏移が観察され、最終的には 390 nm に新しいピークが生じた (Fig. 6-4)。このことから、TQ は π - π 相互作用にて c-MYC G4 と相互作用していることが示唆された。

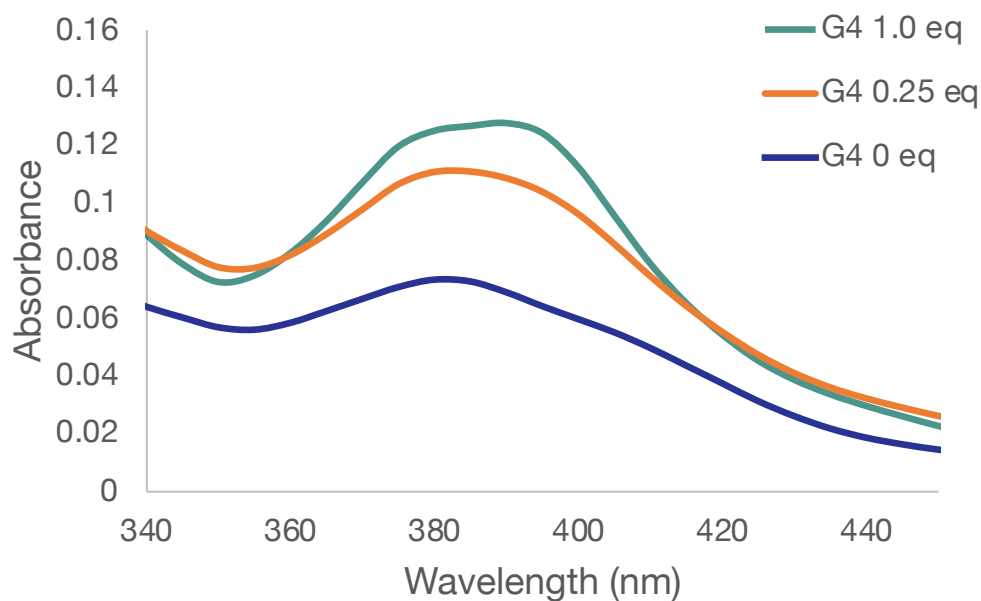


Fig. 6-4. TQ 及び *c*-MYC G4 による UV 滴定試験 (10 μ M TQ in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer)

その後、G4 を 8 当量まで滴定し、得られた吸光度変化値を bindfit により分析した (Fig. 6-5)。その結果 TQ は *c*-MYC G4 と会合定数 $2.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ 、解離定数 28 μ M で結合していることが示された。

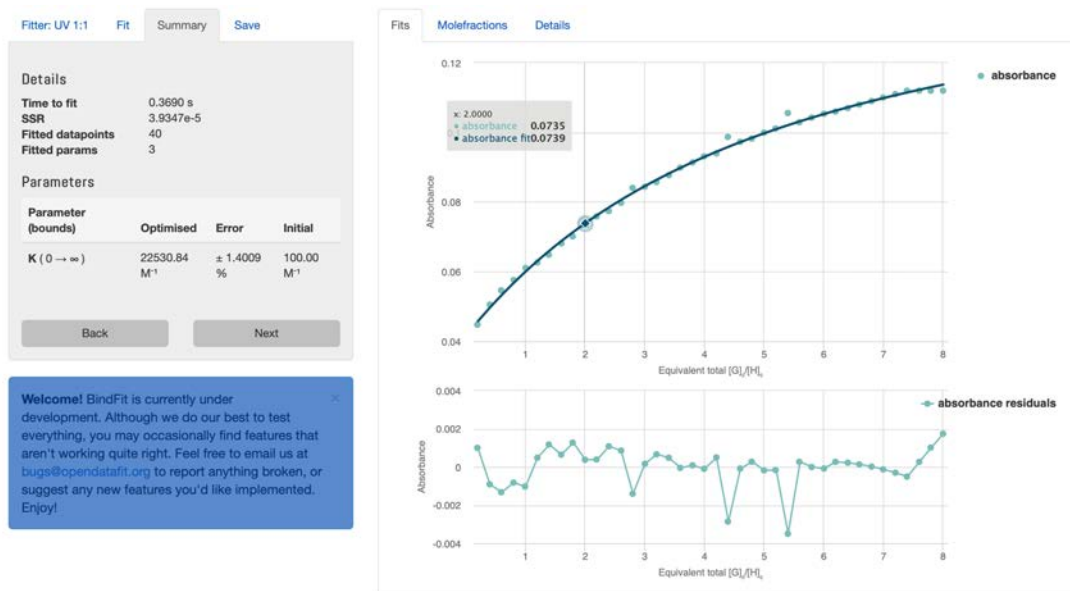


Fig. 6-5. UV 滴定データの非線形回帰分析

次に、CD 融解試験^[6]を実施して、*c*-MYC G4 に対する TQ の安定化能力を評価した。G4 は、高温条件にて一本鎖 DNA へと変性し、G4 構造に由来する CD スペクトル

は減弱する。しかし、3 当量の TQ•TFA 存在下、G4 の融解曲線はなだらかな曲線を示し、*c*-MYC G4 の融解温度 (T_m) が 20 °C 以上増加することが明らかとなった (Fig. 6-6)。このことから、TQ が *c*-MYC G4 に強く結合し、安定化していることが示唆された。

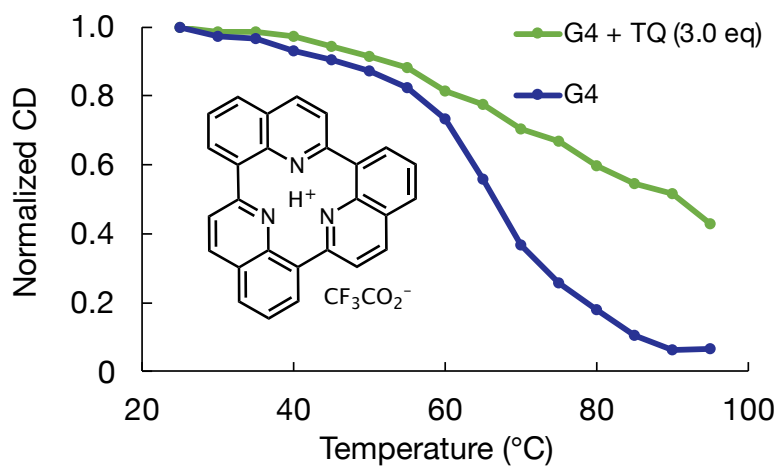


Fig. 6-6. TQ 存在下での *c*-MYC G4 融解曲線 (3 μ M *c*-MYC G4 in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer)

また、 ^1H NMR 滴定を実施して、結合の詳細を調べた。以下に示すように、遊離 *c*-MYC G4 pu22 は 12 個のイミノプロトンピークを示すが、100 μ M の *c*-MYC G4 に対して TQ を添加した場合、pu22 のイミノプロトンピークとは異なる新たなピークが確認された。この結果より、NMR のタイムスケールと比較して遅い交換反応によって TQ と G4 が相互作用することが確認された (Fig. 6-7)。

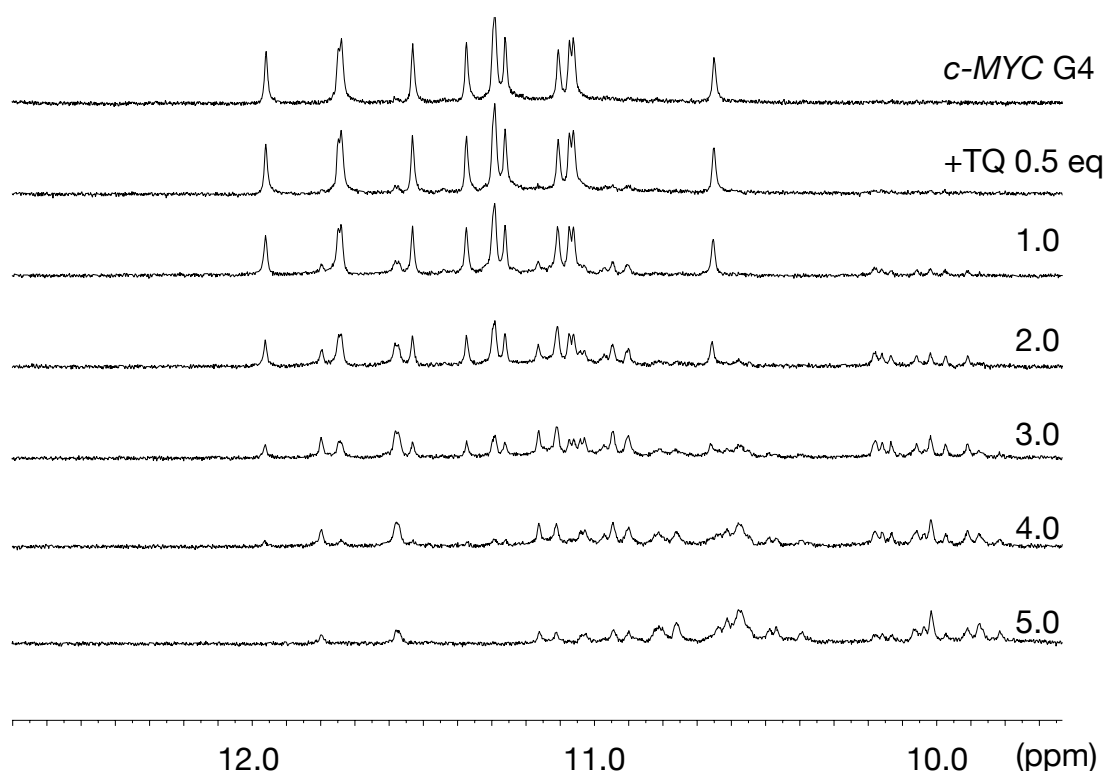


Fig. 6-7. *c*-MYC G4 と TQ の ^1H NMR 滴定試験

ただし、NOE を用いた NMR 測定での TQ-G4 複合体構造解析を実施する場合には、相互作用の強度が不十分であり、複合体の構造を推定するには至らなかった。また、結晶化条件のスクリーニングを試みたものの、TQ-G4 複合体の結晶は得られず、TQ の粉末や、無機塩の結晶、G4 単体での結晶が得られるのみであったことから、複合体の構造を確認することはできなかった。

続いて、別の相互作用解析手法として Fluorescence indicator displacement (FID) アッセイを実施した。本手法では、G4 との相互作用によって蛍光を発するチアゾールオレンジ 22 (Fig. 6-8) 存在下、G4 リガンドを添加することによって G4 と 22 の相互作用を阻害し、その蛍光強度の減弱によって G4 リガンドがどの程度の強度で G4 に結合し、22 と G4 の相互作用を阻害するかを評価できる。

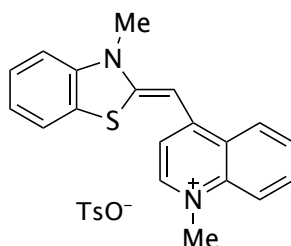


Fig. 6-8. チアゾールオレンジ 22 の構造

0.25 μM の *c*-MYC G4 及び 0.5 μM の **22** 存在下、徐々に TQ または TMPyP4 を添加し、蛍光強度をプロットすることで蛍光強度の減弱度合いを評価した。その結果、TMPyP4 は約 2 当量で完全に **22** と G4 の相互作用を阻害し、**22** 由来の蛍光を消失させた一方で、TQ は 10 当量加えても **22** の蛍光を完全に消失させるわけではなかった (Fig. 6-9)。半分の **22** を置換するのに必要な濃度である DC_{50} は、TMPyP4 では 0.1 μM である一方で、TQ の場合は 1.5 μM であった。また、テロメア G4 を用いた場合にも同様の結果となった。

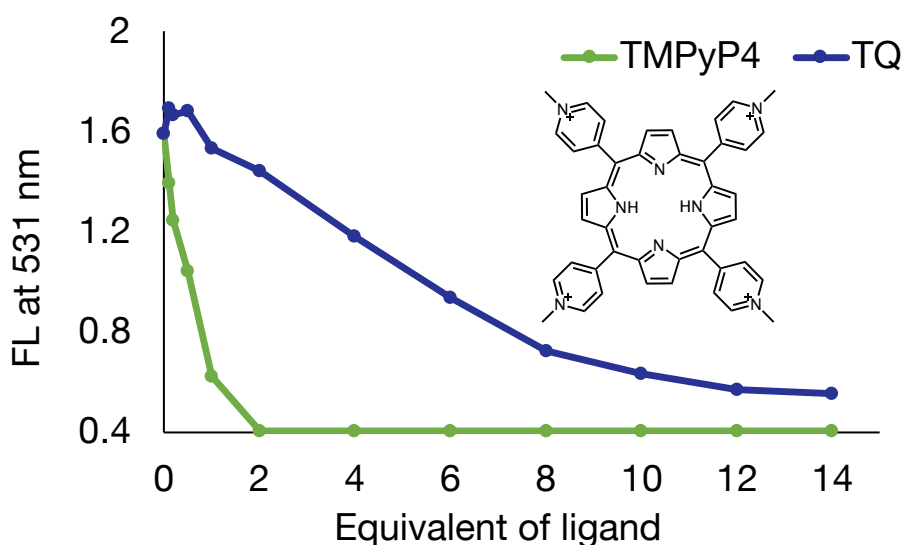


Fig. 6-9. FID アッセイによる相互作用解析 (0.25 μM *c*-MYC G4, 0.5 μM **22** in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer)

この結果について、TQ が **22** と相互作用することで蛍光の減弱度合いに影響を及ぼしている可能性を考慮し、**22** と TQ の相互作用について評価したところ、 ^1H NMR 滴定試験において相互作用は確認されなかった。そのため、TQ 自体が **22** の蛍光を増強させている可能性は低いと考えられる。したがって、TQ と G4 の相互作用は、TMPyP4 と G4 との相互作用に比して弱いことが示唆された。しかし TQ は、TMPyP4 ($\Delta T_m = 10^\circ\text{C}$) に比して G4 の T_m 値を大きく変化させた ($\Delta T_m = 20^\circ\text{C}$) ことから、TQ と G4 の相互作用は温度が高いほど強く、室温では強い可能性があり、これはエントロピー的に有利な相互作用の特徴であると言える。

G4 リガンドには、エントロピー駆動型のリガンドと、エンタルピー駆動型のリガンドが存在する。TMPyP4 はエンタルピー駆動型のリガンドである一方で、キノリニウム構造から成り、 C_3 対称性を有する TrisQ (Fig. 6-10) は、G4 との相互作用においてエントロピー的に有利な形態をとることが明らかとなっている^[97]。

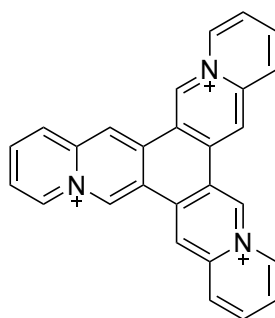


Fig. 6-10. TrisQ の構造

TrisQ は、テロメア G4 の融解曲線を大きく変化させ、 ΔT_m は 25 °C 程度を示す一方で、FID アッセイにおける DC_{50} は 0.3-2.3 μM と、TMPyP4 と比較して高くないことが報告されている^[98]。すなわち TrisQ は、TQ と同様の特徴を示す。このことから、TQ と G4 の相互作用において、 ΔT_m が大きく、解離定数及び DC_{50} 値が大きいのは、TQ と G4 の相互作用形態から説明できると考えられる。生体内で G4 リガンドとして機能する場合、生体内温度は 37°C 程度であることから、 ΔT_m により G4 リガンドとしての優劣を比較するのは適切ではなく、さらに詳細な相互作用解析が必要であると考えられる。

6-6. G4 トポロジーと相互作用の関係

G4 には複数のトポロジーが存在することが報告されており、G 鎖の配列によってパラレル型、アンチパラレル型、ハイブリッド型の 3 種類に分類される。パラレル型では、G 鎖は全て同方向に並列しているが、アンチパラレル型では G 鎖の向きが互い違いになった構造を取る。ハイブリッド型はパラレル型とアンチパラレル型の G 鎖の両方を有する構造である。今回実験に用いた c-MYC G4 の配列は、c-MYC プロモーター領域の 27 塩基のうち、G4 の形成に必要な 22 塩基のみを取り出し、さらにパラレル型トポロジーのみを選択的に形成するよう塩基配列を制御した合成オリゴマー^[99]を用いて実験を行っている。

TQ はパラレル型 G4 である c-MYC G4 を安定化することが示されたが、パラレル型以外の G4 構造を安定化するかどうか評価するため、 K^+ 存在下、溶液中でアンチパラレル型 G4 のみを選択的に形成するように、テロメアの 1 塩基のアデニンをチミンへと置換したオリゴマー^[100]、溶液中でハイブリッド型トポロジーの G4 を形成することが報告されているテロメア G4 (AGGG[TTAGGG]₃)^[101]を用いて同様の実験を行ったところ、いずれの場合も T_m 値が 20 °C 程度向上した (Fig. 6-11, 12)。以上の結果から、TQ と G4 の相互作用において、G4 トポロジーの違いは親和性に顕著な影響を与えないことが示された。これはマクロサイクル G4 リガンドに共通の特徴であり、剛直な環構造を有するリガンドでは、いずれの G4 トポロジーにおいても G カルテットとの π 相互作用が有効に働き、G4 構造が安定化される。

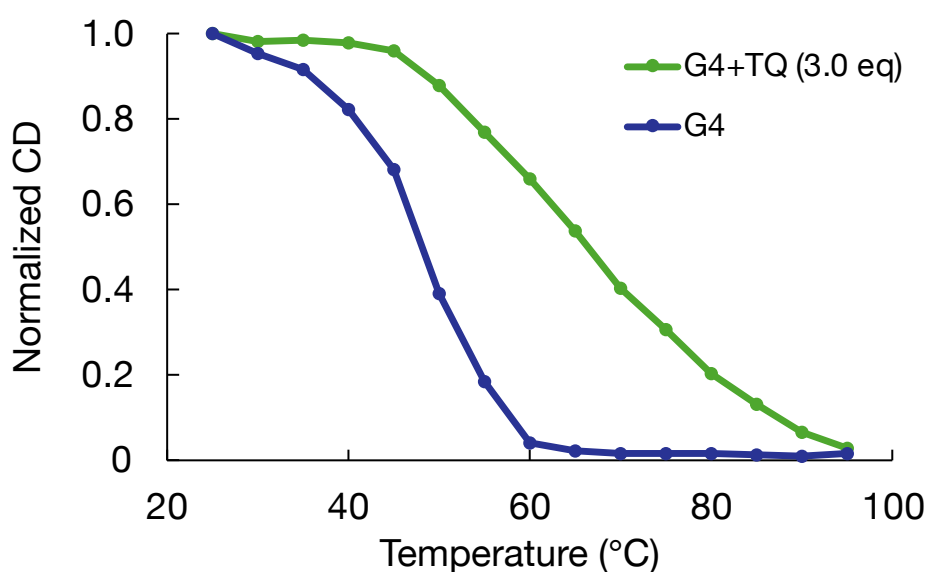


Fig. 6-11. TQ 存在下でのアンチパラレル型 G4 の融解曲線 (3 μ M anti-parallel telomere G4 in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer)

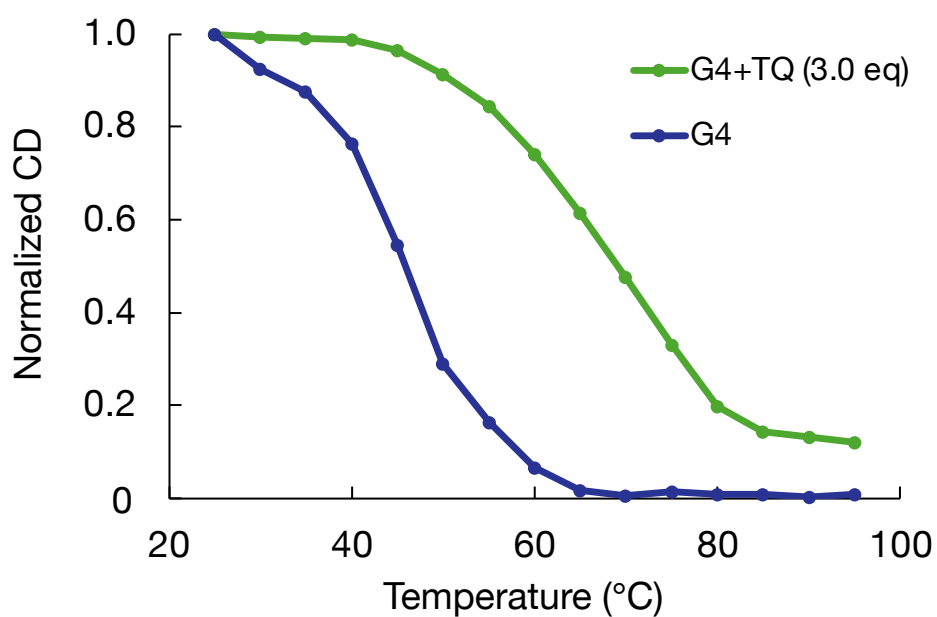


Fig. 6-12. TQ 存在下でのハイブリッド型 G4 の融解曲線 (3 μ M hybrid telomere G4 in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer)

6-7. G4 選択性の評価

理想的な G4 リガンドは、二重鎖 DNA を始めとする種々の DNA 構造と相互作用せず、G4 構造に対して高い特異性と親和性を兼ね備えたリガンドである。TQ と DNA の相互作用における G4 特異性を評価するため、二重鎖 DNA を用いて同様の実験を行っ

た。その結果、TQ は二本鎖 DNA の融解温度を変化させなかったことから (Fig. 6-13)、二本鎖 DNA よりも G4 を選択的に標的としたことが示された。

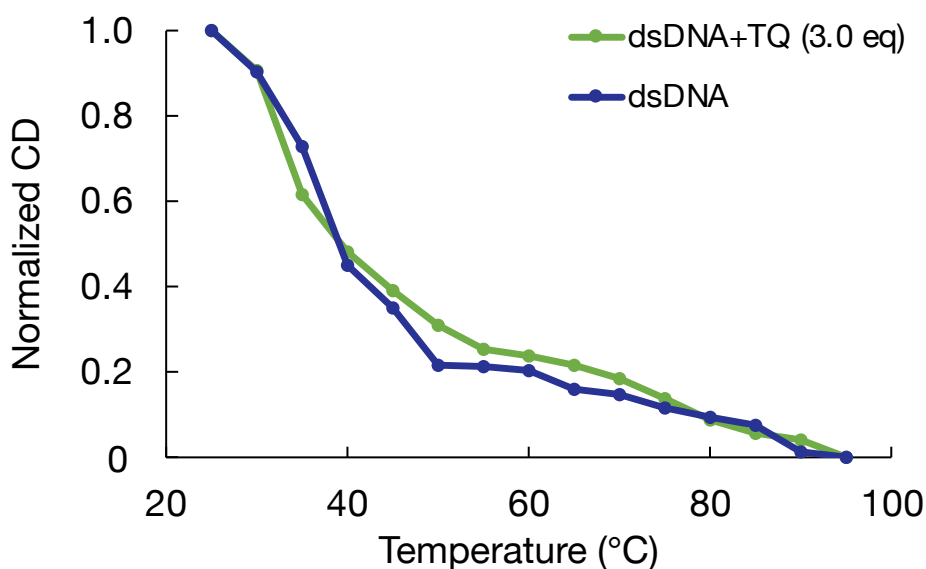
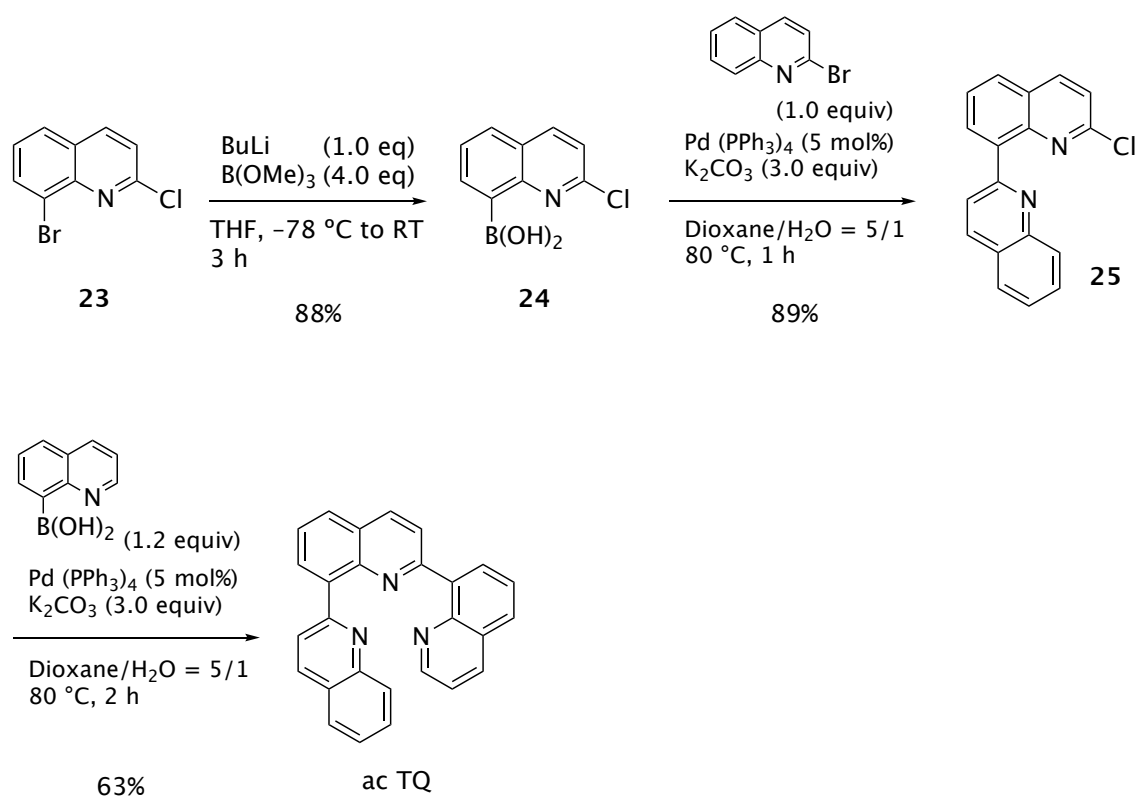


Fig. 6-13. TQ 存在下での dsDNA の融解曲線 (3 μ M dsDNA in 0.75 mM KPi, 2.25 mM. KCl buffer)

6-8. Acyclic TQ の合成と G4 安定化試験

TQ による G4 安定化における環構造の重要性を評価するため、非環状キノリン 3 量体である acyclic TQ (ac TQ) を合成し、G4 安定化能を評価した。市販の 8-ブロモ-2-クロロキノリン 23 から BuLi による 8 位ブロモ基のリチオ化と、B(OMe)₃ によるボロン酸化によって得られた 24 と、2-ブロモキノリンによる鈴木宮浦クロスカップリングにて 25 を合成し、8-キノリンボロン酸との鈴木宮浦クロスカップリングにて ac TQ を合成した (Scheme 6-1)。



Scheme 6-1. acTQ の合成

続いて、ac TQ に TFA を加え、減圧留去することで ac TQ•TFA を合成し、ac TQ•TFA、ac TQ を用いて CD 融解試験を実施したところ、いずれの化合物も G4 の融解温度を変化させなかった。このことから、ac TQ は G4 を安定化せず、TQ による G4 の安定化には環状構造が必須であることが示された。

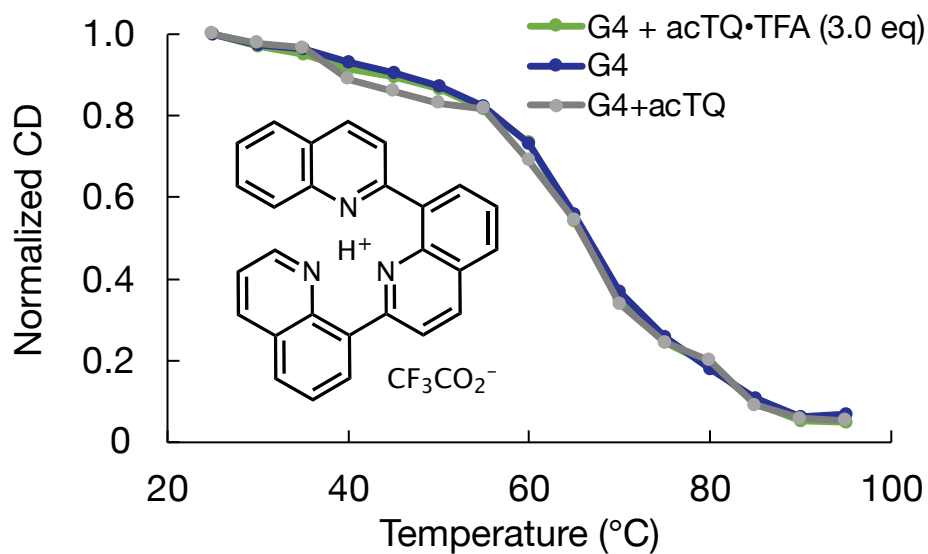


Fig. 6-14. Ac TQ 存在下での c-MYC G4 融解曲線 (3 μ M c-MYC G4 in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer)

以上の結果から、TQ による G4 安定化には、分子骨格の平面性が大きく関与していることが示された。

6-9. 中性マクロサイクルによる G4 安定化

TQ との比較のため、第 4 章にて得られたキナゾロン誘導体 12 (Fig. 6-15) を用いて同様の実験を行った。本誘導体は、TQ と同等の平面性を有しているが、中性のマクロサイクルであるため、TQ のカチオン性が G4 の安定化において重要であるかどうかを評価するための対照化合物となる。

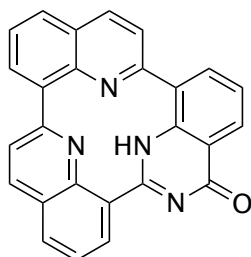


Fig. 6-15. 12 の構造

12 は水溶性が低いため、5%の DMSO 存在下での実験を行ったところ、G4 融解曲線において G4 の融解温度の差は 10 $^{\circ}$ C 程度であった (Fig. 6-16)。DMSO 含量が異なるため確かな比較はできないが、TQ による G4 安定化にはカチオン性が重要であることが示唆された。

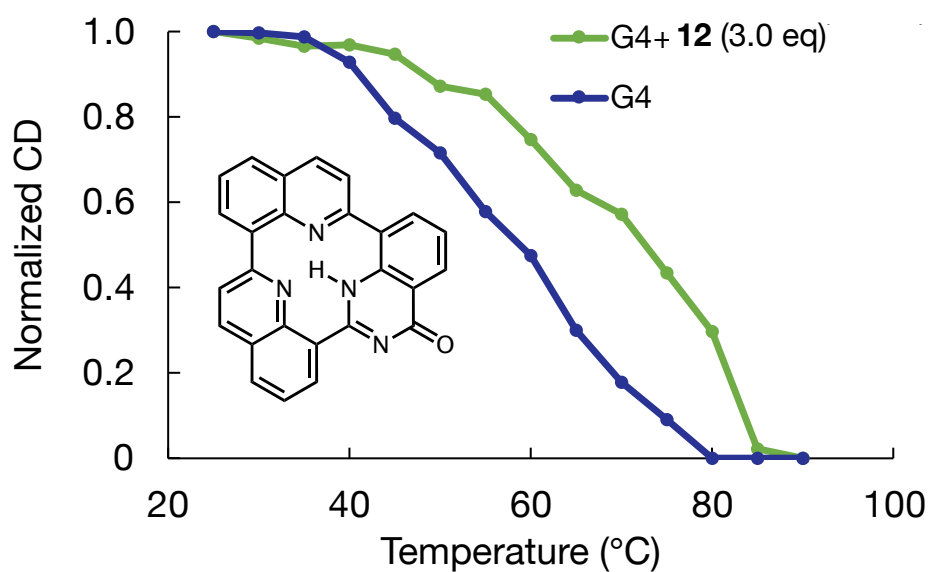


Fig. 6-16. 12 存在下での *c*-MYC G4 融解曲線 (3 μ M *c*-MYC G4 in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer, 5% DMSO)

また、同様に中性キノリンマクロサイクルである DQ-amide による同様の実験では、化合物存在下、融解曲線に変化が見られなかったことから、DQ-amide は G4 安定化効果を有さないことが示された (Fig. 6-17)。

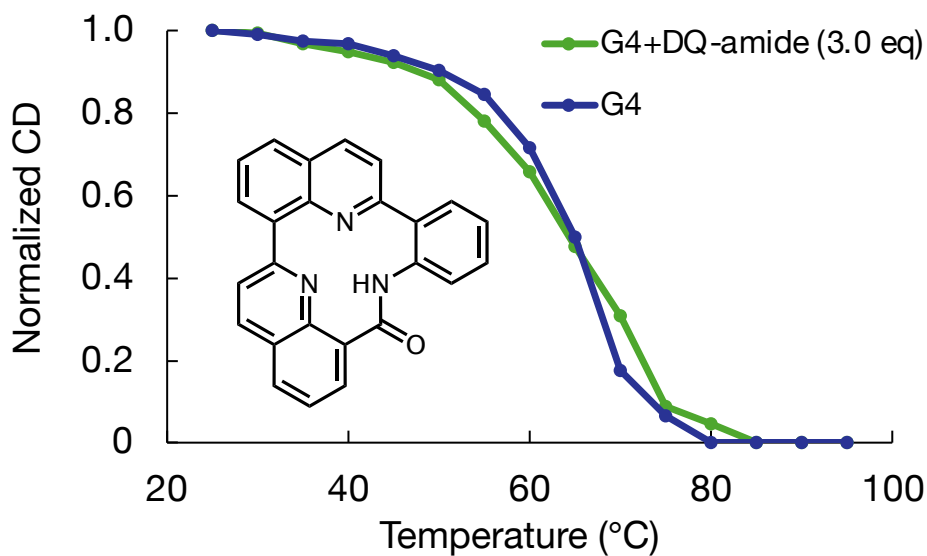


Fig. 6-17. DQ-amide 存在下での *c*-MYC G4 融解曲線 (3 μ M *c*-MYC G4 in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer, 0.5% DMSO)

以上のことから、TQ のコントロール群と見做せる中性キノリンマクロサイクル化合物では G4 安定化効果が減弱あるいは消失することが明らかとなり、TQ の平面性、カチオン性が G4 安定化に重要であることが示された。

6-10. Q2Qz1 誘導体による新規 G4 リガンド創製

Q2Qz1 誘導体は TQ に比して平面性が高く、G4 とのスタッキング相互作用に有利であると考えられ、かつ自由度の高い置換基導入が可能であることから、水溶性向上やリン酸部位との相互作用増強を指向した誘導体展開へと応用できる。そこで本研究では、Q2Qz1 誘導体による優れた G4 リガンドのデザイン、合成を目的とし、種々検討を行った。まずは Q2Qz1 誘導体による G4 安定化能を評価するため、Phenyl Q2Qz1 **5a** を用いて CD 融解試験を実施した。結果を以下に示す。

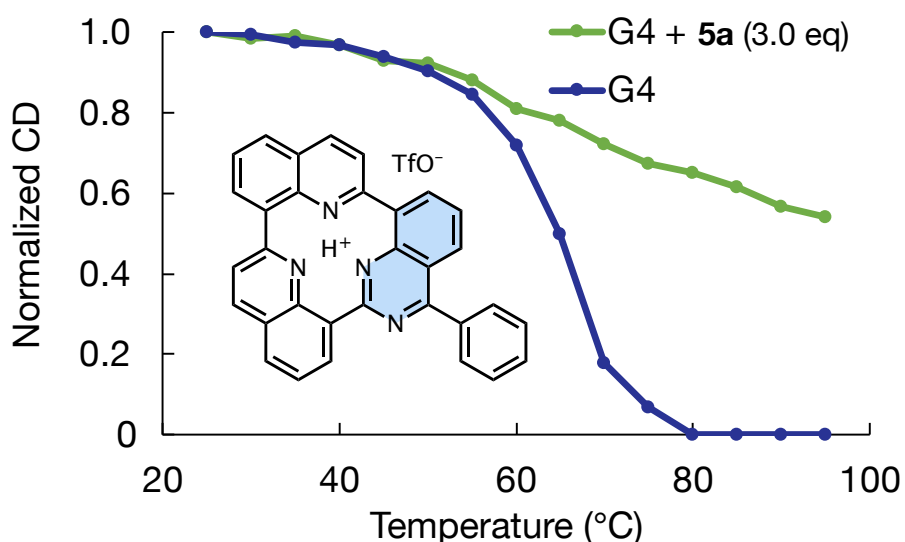


Fig. 6-18. **5a** 存在下での *c*-MYC G4 融解曲線 (3 μ M *c*-MYC G4 in 0.75 mM KPi, 2.25. mM KCl buffer, 0.5%DMSO)

5a 存在下、G4 の融解温度は約 30 $^{\circ}$ C 向上することが明らかとなり、TQ に比して G4 安定化能の向上が示唆された。さらに、種々の誘導体における融解曲線の結果を示す。誘導体はいずれも比較的大きい ΔT_m を示したが、フェニル基のパラ位に嵩高い置換基が導入された誘導体 **5b**、**5f**、**5g** では融解曲線の変化が確認されなかった (Fig. 6-19)。G4 とのスタッキング相互作用において、置換基が嵩高いことで隣接する核酸塩基やリン酸部位との立体障害により、相互作用が困難になる可能性が示唆された。

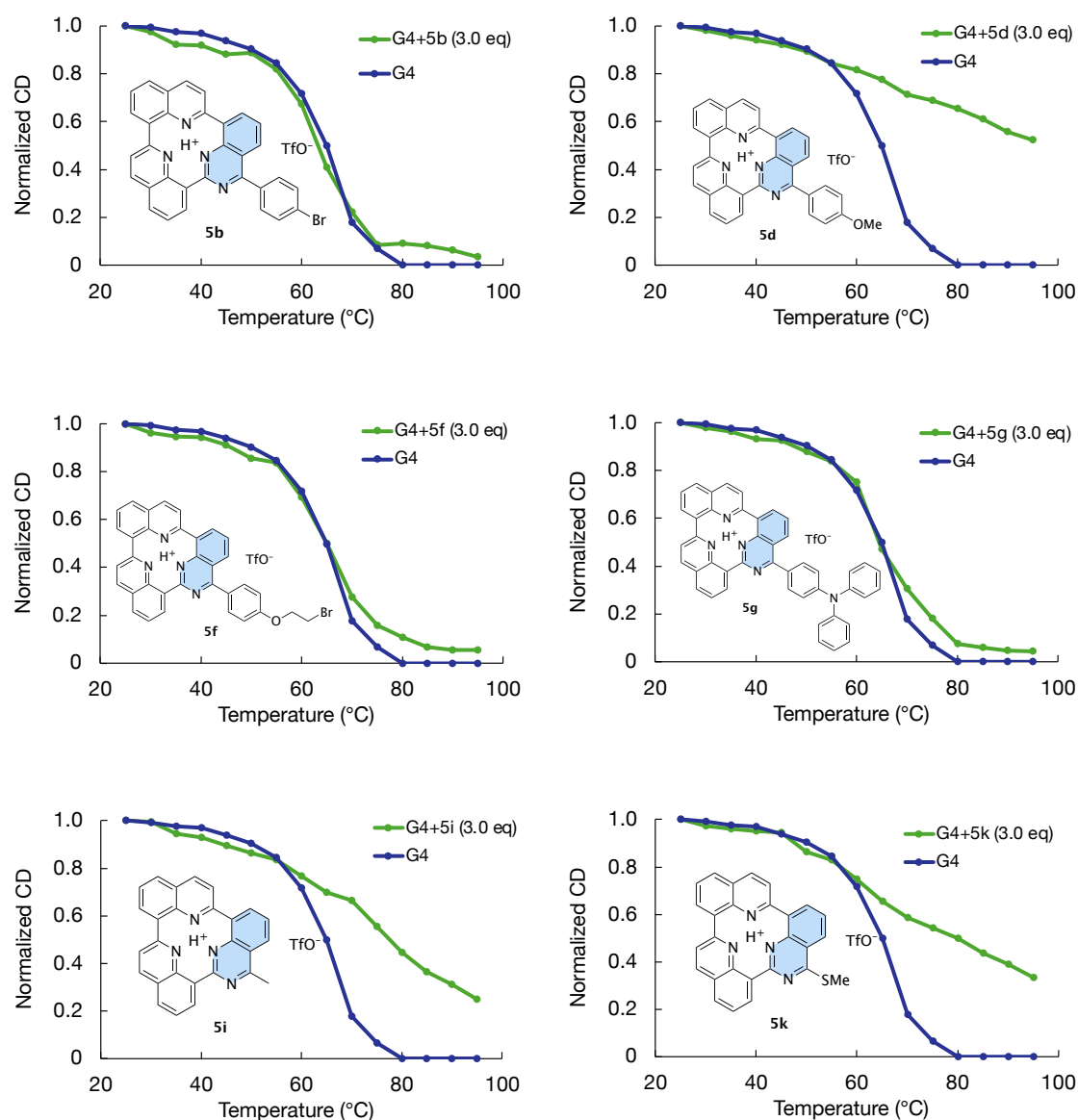
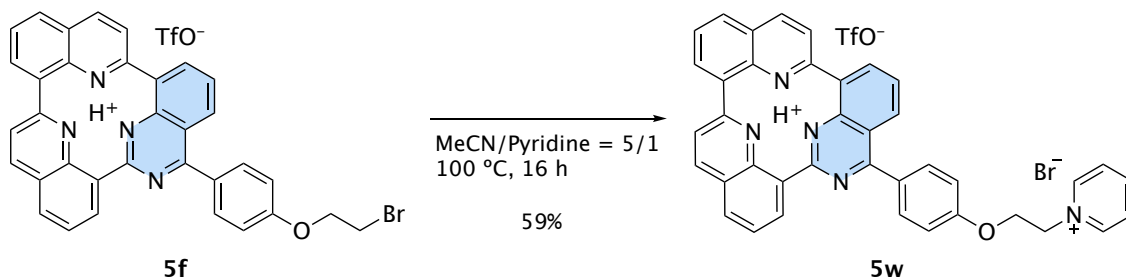


Fig. 6-19. Q2Qz1 誘導体存在下での *c*-MYC G4 融解曲線 (3 μ M *c*-MYC G4 in 0.75 mM. KPi, 2.25 mM KCl buffer, 0.5% DMSO)

ただし、これらの誘導体は水溶性が低く、試験に 0.5% の DMSO を使用する必要があった。水溶性の低下は腸管吸収率の低下、すなわちバイオアベイラビリティの低下に関与する可能性があるため、より水溶性の高いリガンドの創製が求められる。そこで、水溶性の向上を狙い、Q2Qz1 にカチオン性側鎖の導入を試みた。カチオン性側鎖は、G4 リン酸部位との相互作用増強に繋がると見込まれることから、誘導体展開の戦略として適していると考えられた。5f に対し、アミンやピリジンと反応させることで、カチオン性側鎖の導入を試みた。ジエチルアミンや 1-メチルピペラジンなどのアミン構造の導入においては目的物の単離精製が困難であったが、ピリジニウム構造を有する誘導体

5w は高収率、高純度で合成することに成功した。



Scheme 6-2. ピリジニウム誘導体 **5w** の合成

5w は TQ•TFA に匹敵する水溶性を示し、G4 融解曲線にて融解温度を 30 °C 以上向上させたことから、G4 リガンドとして有望であると考えられる。

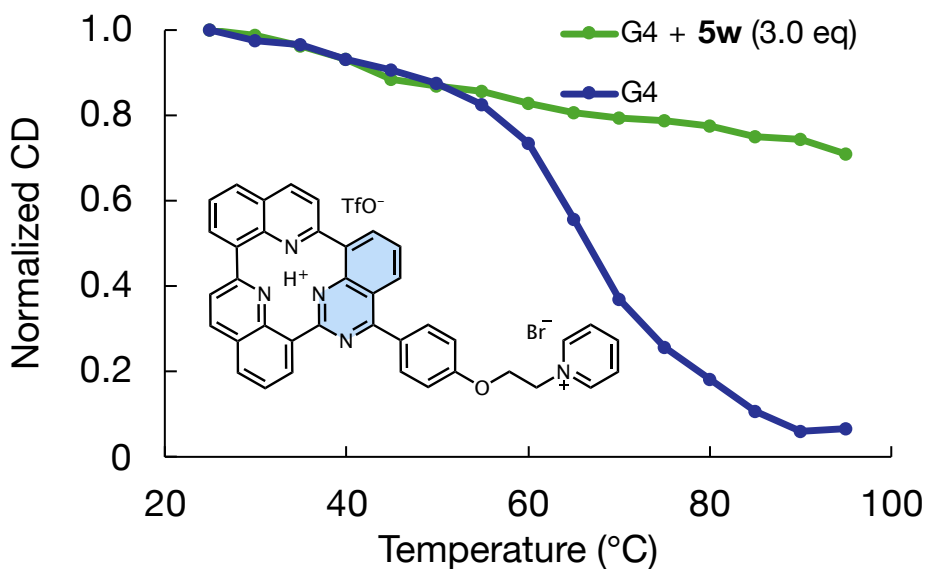


Fig. 6-20. **5w** 存在下での *c*-MYC G4 融解曲線 (3 μ M *c*-MYC G4 in 0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl buffer)

このことから、カチオン性置換基の導入は G4 リガンド探索において有効な手段であることが示唆された。

6-11. 結論

TQ による G4 安定化が示され、さらに種々の Q2Qz1 誘導体による G4 リガンドが創製可能であることが示された。より広範なカチオン性置換基の導入手法を開発し、さらに MD シミュレーションにより詳細な結合様式の解明と、得られた誘導体による抗腫

瘍活性に関して検討を行い、構造活性相関の妥当性を評価していくことで、新基軸の G4 リガンド探索が可能であると考えられる。

第 7 章 総括

本研究では、TQ がもたらす分子間相互作用により、超分子化学、機能性マテリアル、薬理活性化合物としての応用について検討を行った。

第 2 章では、TQ による超分子化学をさらに展開し、反芳香族ケージを用いた超低磁場プロトンの観測に成功した。 ^1H NMR にて 31 ppm というピークの観測は、通常の有機化合物では報告例がなく、TQ による超分子錯体の興味深い現象であると言える。

第 3 章では、TQ の前駆体である大環状イミニウム塩 DQ-Im は、ジヒドロピリジン基質を酸化し、その後 DQ-Am へと還元されると速やかに空気中の酸素により DQ-Im へと再酸化され、DQ-Im を再生することで、DQ-Im による触媒的酸化反応を進行させることが明らかとなった。

第 4 章では、TQ の広範な誘導体化及び平面性の向上を目的とし、DQ-amide から Q2Qz1 誘導体を網羅的に合成する手法を確立した。本誘導体では比較的自由な置換基導入が可能であり、TQ の物性を増強した分子群の創出が可能である。

第 5 章では、TQ、Q2Qz1 を機能性マテリアルとして応用するため、Q2Qz1 の自由度の高い置換基導入によりオリゴマーを合成し、水中の PAH 分子除去剤として応用可能であることが明らかとなった。高い PAH 選択性を示したことから、Q2Qz1 は環境中の PAH 除去剤開発の足掛かりとなる分子骨格であると考えられる。

第 6 章では、TQ、Q2Qz1 による G4 の安定化効果が明らかとなり、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合物の探索に寄与する分子群であることを明らかとした。

以上のように、本研究では分子間相互作用の観点から TQ の分子化学を展開した。TQ の機能性解明により、医薬化学、材料化学への波及効果が期待される。

第 8 章 実験の部

8-1. General methods

8-1-1. Reactions and purifications

Unless otherwise noted, all reactions were carried out under an inert atmosphere and were stirred with Teflon-coated magnetic stir bars. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents under ambient atmosphere. Thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck TLC plates (0.25 mm) pre-coated with silica gel 60 F254 and visualized by UV quenching. Flash column chromatography was performed on a Biotage Isolera One.

8-1-2. Characterizations

Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4700 Fourier transform infrared spectrophotometer. NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE500, a Bruker AVANCE NEO 600 and chemical shifts (δ) are given in ppm relative to residual solvent peaks.^[1] Data for ^1H NMR are reported as follows: chemical shift (multiplicity, coupling constants where applicable, number of hydrogens). Abbreviations are as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet), dq (doublet of quartet), ddd (doublet of doublet of doublet), q (quartet), m (multiplet), brs (broad singlet). High resolution mass spectra (ESI) were measured on a JEOL JMS-T100LP. Melting points were measured on a Yanagimoto Seisakusho Micro Melting Point Apparatus. Single-crystal X-ray data were collected on a Rigaku R-Axis RAPID II imaging plate area detector with graphite-monochromated Cu-K α radiation. UV-Visible absorption spectra were recorded using a 0.1 dm cell on a Jasco V-660 spectrophotometer. Fluorescence emission spectra were recorded using a 0.1 dm cell on a Jasco FP-8600 spectrofluorometer. Circular dichroism studies were performed on a J-1100 circular dichroism spectrophotometer (JASCO, Japan).

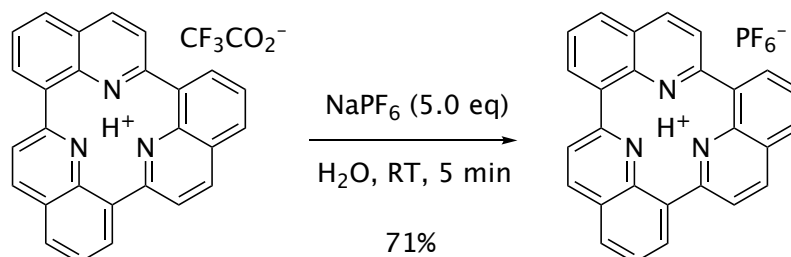
8-1-3. Solvent and reagent

Anhydrous DMF, 1,2-dichloroethane, CH_2Cl_2 , DMSO were purchased from commercial suppliers. All other starting materials were used as supplied by commercial vendors or prepared by the method described in the corresponding reference. H_2O_2 test strips were purchased from Sigma Aldrich. DNA oligomer was purchased from Thermo Fisher Scientific.

8-2. TQ と反芳香族ケージによる超低磁場プロトンの観測

8-2-1. Synthesis of TQ salt

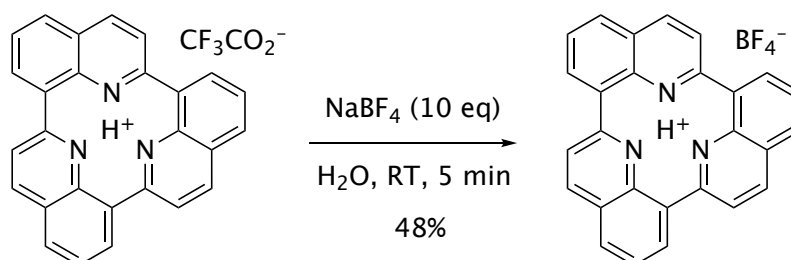
TQ•HPF₆



To a solution of TQ•TFA (3.0 mg, 0.006 mmol) in H₂O 3.0 mL was added NaPF₆ (5.1 mg, 0.030 mmol, 5.0 eq) and stirred at room temperature for 5 min. The precipitated solid was filtered, washed with H₂O and MeOH to give TQ•HPF₆ (2.3 mg, 71%) as a yellow solid.

M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3667, 3112, 1616, 1596, 1566, 1504, 1423, 1358, 1288, 1219, 1157, 1133, 826, 751 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃CN) δ 21.65 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 153.36, 140.76, 140.31, 133.98, 133.21, 128.01, 127.57, 125.04, 119.28; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CD₃CN) δ -72.14, -73.64; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₂₇H₁₆N₃ [M-PF₆]⁺: 382.1344, found: 382.1344.

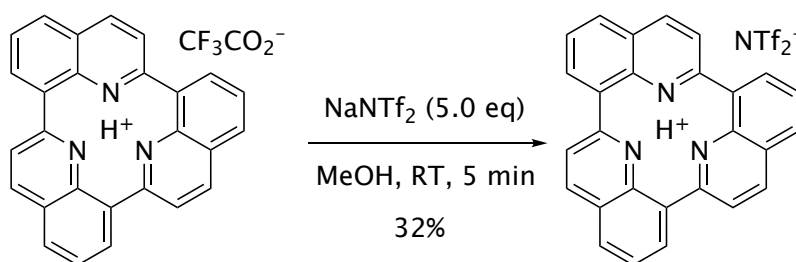
TQ•HBF₄



To a solution of TQ•TFA (3.0 mg, 0.006 mmol) in H₂O 3.0 mL was added NaBF₄ (3.3 mg, 0.030 mmol, 5.0 eq) and stirred at room temperature for 5 min. The precipitated solid was filtered, washed with H₂O and MeOH to give TQ•HBF₄ (1.4 mg, 48%) as a yellow solid.

M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3667, 3112, 1615, 1595, 1560, 1504, 1422, 1351, 1288, 1219, 1157, 1030, 835, 772 cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, CD₃CN) δ 22.21 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 8.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 153.95, 141.33, 140.89, 134.53, 133.73, 128.54, 128.13, 125.64, 119.85; **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO) δ -148.28; **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₂₇H₁₆N₃ [M-BF₄]⁺: 382.1344, found: 382.1364.

TQ•HNTf₂



To a solution of TQ•TFA (3.0 mg, 0.006 mmol) in MeOH 1.0 mL was added NaNTf₂ (9.1 mg, 0.030 mmol, 5.0 eq) and stirred at room temperature for 5 min. The precipitated solid was filtered, washed with H₂O and MeOH to give TQ•HNTf₂ (1.3 mg, 32%) as a yellow solid.

M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3105, 2917, 2360, 1616, 1596, 1566, 1505, 1424, 1347, 1289, 1220, 1175, 1129, 1047, 835, 772, 754 cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 21.79 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 8.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 153.54, 141.00, 140.52, 134.25, 133.57, 128.34, 127.84, 125.22, 120.00 (q, *J*₁ = 321.6 Hz), 119.50; **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO) δ -80.10; **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₂₇H₁₆N₃ [M-BF₄]⁺: 382.1344, found: 382.1356.

8-2-2. Encapsulation of guest compound

In a grass vial were added guest compound (5.0 equiv), Cage 1 (1.0 mg, 0.12 nmol) solution in CD₃CN (500 μL) and stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was added to a 5 mm NMR tube and ¹H NMR analysis was performed.

8-2-3. H⁺/D⁺ exchange study for extremely low field proton

In a grass vial were added TQ•HPF₆ (0.32 mg, 5.0 equiv), Cage 1 (1.0 mg, 0.12 nmol) solution in CD₃CN (500 μL) and stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was added to a 5 mm NMR tube and ¹H NMR analysis was performed. Then, CD₃OD 100 μL was added to the tube. After being sealed with a cap, the NMR tube was well-shaken to ensure

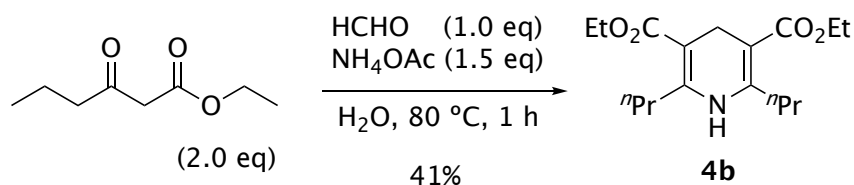
complete homogeneity, and the NMR sample was left stand at 25 °C. ¹H NMR analysis was performed after 3 h, 16 h, and 48 h.

8-3. 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

8-3-1. Synthesis

1,4-Dihydropyridines **4a–d** were prepared by the reported procedure^[102]. **4a,c,d**^[103] were reported compounds (CAS reg#; **4a**: 1149-23-1, **4c**: 56912-18-6, **4d**: 36138-79-1).

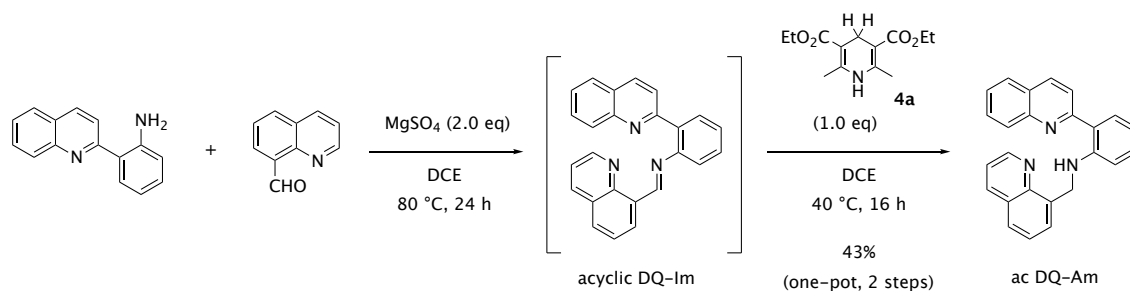
Synthesis of diethyl 2,6-dipropyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**4b**)



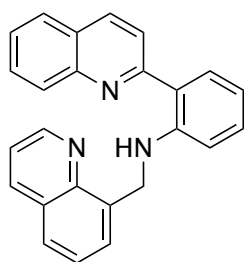
To a pressure-proof glass vial capable of being sealed with a Teflon cap (for microwave experiments) were added ethyl 3-oxohexanoate (3.16 g, 20.0 mmol, 2.0 eq), NH₄OAc (1.16 g, 15 mmol, 1.5 eq), and 37% HCHO_{aq} (0.81 mL, 10 mmol, 1.0 eq). The vial was sealed and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 1h. The resulting mixture was diluted with CH₂Cl₂/H₂O and extracted with CH₂Cl₂ for three times. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (alumina, hexane/AcOEt =5/1) to afford diethyl 2,6-dipropyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate **4b** (1.26 g, 41% yield) as a yellow oil.

IR (neat): 2961, 1721, 1280, 1233, 1194, 1109, 1052 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, 298 K, CDCl₃): δ 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 1.57–1.63 (m, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (500 MHz, 298 K, CDCl₃) δ: 167.8, 149.3, 99.2, 59.8, 34.5, 25.1, 21.9, 14.6, 14.1; IR (ATR): 2961, 1721, 1280, 1233, 1194, 1109, 1052 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₇H₂₇N₁O₄Na₁ [M+Na]⁺: 332.1838, found: 332.1794.

Synthesis of **ac DQ-Am**



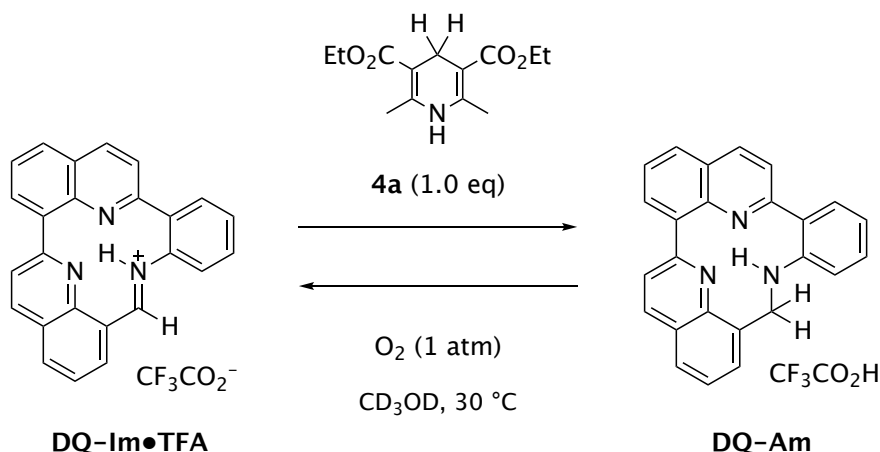
To a flame dried pressure-proof glass vial capable of being sealed with a Teflon cap (for microwave experiments) were added 2-(quinolin-2-yl) aniline (44 mg, 0.20 mmol), quinoline-8-carbaldehyde (32 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq), MgSO_4 (48 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq). The vial was sealed, evacuated and filled with N_2 . DCE (2.0 mL) was added via syringe and the mixture was stirred at 80 °C for 24 h. After cooling the mixture to room temperature and removing the seal, 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate **4a** (Hantzsch ester, 51 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) was added and stirred at 40 °C for 16 h. The resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 100/0 – 3/2) to give **ac DQ-Am** (31 mg, 43% yield) as a yellow solid.



ac DQ-Am

M.p.: 133–135 °C; **IR** (neat): 1598, 1577, 1519, 1498, 1472, 1444, 1335, 1320, 1275, 1263, 1222, 1172, 1125, 1026, 831, 821 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, 298 K, CDCl_3): δ 9.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 2H), 7.93–7.87 (m, 3H), 7.80 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 0.7, 7.4 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 1.4, 7.1, 9.8 Hz, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 4.2, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 1.5, 7.2, 8.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 0.7, 8.3 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 1.1, 7.2, 8.0 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.8 Hz, 2H); **^{13}C NMR** (600 MHz, 298 K, CDCl_3) δ : 159.6, 149.5, 148.9, 146.6, 137.7, 136.5, 136.5, 130.9, 130.0, 129.6, 128.8, 128.5, 127.5, 127.5, 126.9, 126.6, 126.3, 126.1, 121.2, 120.7, 115.6, 112.3, 43.6; **IR** (ATR): 1598, 1577, 1519, 1498, 1472, 1444, 1335, 1320, 1275, 1263, 1222, 1172, 1125, 1026, 831, 821 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.1657, found: 362.1610 (–4.7 mmu).

8-3-2. Iterative DQ-Im reduction and DQ-Am oxidation.



To a 5 mm NMR tube were added **DQ-Im•TFA** (2.29 mg, 4.86 μ mol, 1.0 eq), diethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate **4a** (Hantzsch ester, 1.23 mg, 4.86 μ mol, 1.0 eq), and CD₃OD (500 μ L) to prepare CD₃OD solution of **DQ-Am**. The tube was flushed with O₂ gas, sealed and left stand at 30 °C. The NMR tube was placed into an NMR spectrometer, and the ¹H NMR analysis was performed at the times indicated to trace mole fraction of **DQ-Am** (methylene proton at 4.95 ppm) and **DQ-Im•TFA** (proton at iminium position at 8.24 ppm). In addition, H₂O₂ test strips were used to qualitatively check the H₂O₂ content of the reaction mixture in the period of 0–12 h, indicating continuous increase of H₂O₂ concentration. After confirming the full recovery of **DQ-Im** at 12 h, the volatiles were removed under reduced pressure and Hantzsch ester **4a** (1.23 mg, 4.86 μ mol, 1.0 eq) in CD₃OD (500 μ L) was added. The NMR tube was flushed with O₂ gas, sealed and treated in the same way as above to run the second cycle of regeneration. The third cycle was performed in an identical manner.

8-3-3. Catalytic oxidation of dihydropyridines with 5 mol% of DQ-Im•TFA

DQ-Im•TFA (0.27 mg, 0.57 μ mol, 5 mol%), test compound (1 eq), and CD₃OD (500 μ L) were added to a 5 mm NMR tube. The tube was then left stand at 40 °C. The nmr tube was placed into an NMR spectrometer, and the ¹H NMR analysis was performed at the times indicated.

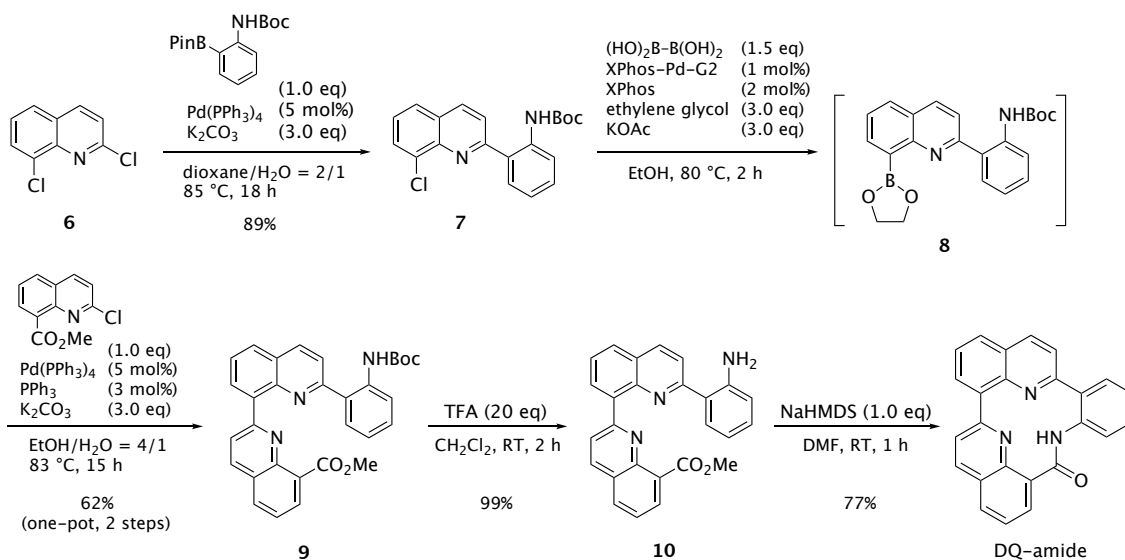
8-3-4. Oxidation of DQ-Am in the presence of TEMPO

To a 5 mm NMR tube were added **DQ-Im•TFA** (2.29 mg, 4.86 μ mol, 1.0 eq), 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate **4a** (Hantzsch ester, 1.23 mg, 4.86 μ mol, 1.0 eq), 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxy free radical (TEMPO, 1.52 mg, 9.72 μ mol, 2.0 eq) and CD₃OD (500 μ L) to prepare CD₃OD solution of **DQ-Am**. The tube was flushed with O₂ gas, sealed and left stand at 30 °C. The nmr tube was placed into an NMR spectrometer, and the ¹H NMR analysis was

performed after 1, 2, 4, and 12 h to confirm that any trace of **DQ-Im•TFA** was regenerated.

8-4. 新規 TQ 誘導体 O2Qz1 の合成法開発

8-4-1. Synthesis of DQ-amide



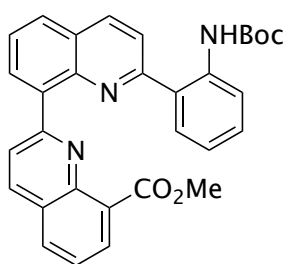
tert-Butyl (2-(8-chloroquinolin-2-yl)phenyl)carbamate (**7**)

To a pressure-proof glass vial were added 2,8-dichloroquinoline **6** (1000 mg, 5.08 mol, 1.0 equiv), *tert*-butyl (2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)carbamate (1620 mg, 5.08 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (2101 mg, 15.2 mmol, 3.0 equiv), and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (176 mg, 0.152 mmol, 3.0 mol%) and the vial was evacuated, back-filled with N_2 gas for several times, and sealed. To the mixture, 1,4-dioxane (40 mL) and H_2O (10 mL) were added and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 16 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc/ H_2O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 19/1 – 3/2) to give *tert*-butyl (2-(8-chloroquinolin-2-yl)phenyl)carbamate **7** (1601 mg, 89% yield) as an orange solid.

Methyl 2'-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-[2,8'-biquinoline]-8-carboxylate (**9**)

To a pressure-proof glass vial were added XPhos Pd G2 (11 mg, 0.014 mmol, 1 mol%), XPhos (12 mg, 0.025 mmol, 2 mol%), tetrahydroxydiboron (170 mg, 1.90 mmol, 1.5 equiv), KOAc (373 mg, 3.80 mmol, 3.0 equiv), and *tert*-butyl (2-(8-chloroquinolin-2-yl)phenyl)carbamate **7** (452 mg, 1.27 mmol, 1.0 equiv). The vial was sealed, evacuated, and filled with N_2 gas (four times). EtOH (13.0 mL) was added at 0 °C via syringe followed by the addition of ethylene glycol (212 μL , 3.80 mmol, 3.0 equiv). The resulting mixture was stirred at 80 °C for 2 h. After cooling the mixture to room temperature and removing the seal, K_2CO_3 (263 mg, 1.90 mmol, 1.50 equiv), PPh_3 (10 mg, 0.038

mmol, 3 mol%), and Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0.063 mmol, 5 mol%) were added. After adding H₂O (3.7 mL) via a syringe, the mixture was left stand for 5 min. After subsequent addition of methyl 2-chloroquinoline-8-carboxylate (307 mg, 1.39 mmol, 1.1 equiv), the vial was sealed, evacuated, and back-filled with N₂ gas (four times). The resulting mixture was stirred at 83 °C for 15 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc/H₂O and extracted three times with EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 19/1 – 3/2) to give **9** (394 mg, 61% yield) as a white solid.



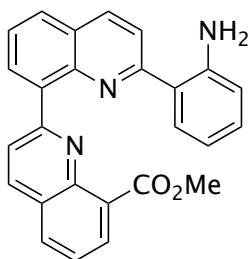
9

M.p.: 232–234 °C; **IR** (neat) 3229, 2974, 1715, 1504, 1270, 1205, 1146, 1037, 885, 767, 753 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 10.84 (s, 1H), 8.60–8.51 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.08–8.00 (m, 2H), 7.97 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80–7.71 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.19–7.12 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 168.56, 158.07, 157.98, 153.28,

146.06, 144.13, 138.17, 138.15, 138.07, 135.09, 133.58, 132.11, 130.93, 130.21, 130.16, 130.07, 129.30, 127.69, 127.21, 126.82, 126.27, 125.44, 125.36, 122.33, 121.31, 120.73, 79.31, 52.42, 27.62; **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₃₁H₂₈N₃O₄ [M+H]⁺: 506.2080, found: 506.2072.

Methyl 2'-(2-aminophenyl)-[2,8'-biquinoline]-8-carboxylate (**10**)

To a solution of methyl 2'-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-[2,8'-biquinoline]-8-carboxylate **9** (795 mg, 1.57 mmol) in CH₂Cl₂ 15 mL was added TFA (2.4 mL, 31.4 mmol, 20 equiv) and stirred at room temperature for 2 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc/H₂O and extracted once with H₂O, two times with 1M HCl aq. The combined aqueous layer was basified to pH 11 with 1M NaOH aq and extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give methyl 2'-(2-aminophenyl)-[2,8'-biquinoline]-8-carboxylate **10** (304 mg, 99%) as a yellow solid. An analytically pure sample was obtained after purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) and characterized as follows.



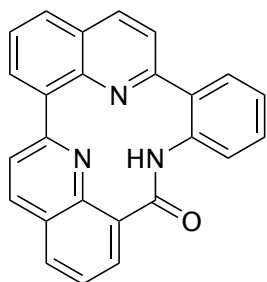
10

M.p.: 91–93 °C; **IR** (neat) 2359, 1718, 1597, 1498, 1272, 1203, 1143, 1034, 838, 751 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.31–8.25 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.95–7.89 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ

168.80, 159.39, 159.03, 147.75, 145.76, 144.76, 138.44, 137.09, 135.29, 132.54, 132.11, 131.10, 130.58, 130.34, 129.90, 129.14, 127.44, 126.67, 126.26, 125.56, 125.41, 121.01, 120.37, 117.22, 117.02, 52.65; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for $C_{26}H_{20}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 406.1556, found: 406.1545.

4,6-(epiethane[1,2]diylidene)-10,12-ethenotribenzo[*b,f,j*][1,5,9]triazacyclododecin-18(17*H*)-one (DQ-amide)

To a solution of 2'-(2-aminophenyl)-[2,8'-biquinoline]-8-carboxylate **10** (44 mg, 0.11 mmol) in DMF 1 mL was added NaHMDS (1.0 M solution in THF, 0.11 mL, 0.11 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C via syringe and stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was acidified with 1 M HCl aq and precipitated solid was obtained by filtration, washed with water, and dried under vacuum to give **DQ-amide** (34 mg, 77 %) as a yellow solid. An analytically pure sample was obtained after recrystallization from CH_2Cl_2 /MeOH and characterized as follows.

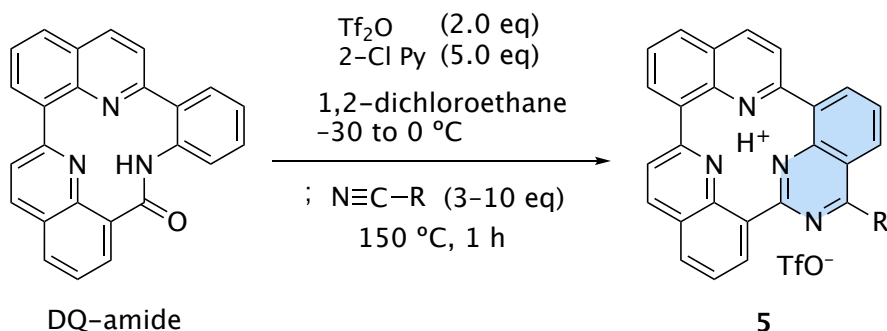


Q2-amide

M.p.: 216–218 °C; **IR** (neat) 2837, 1739, 1644, 1503, 1488, 1419, 1217, 838, 762 cm^{-1} ; **1H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 17.16 (s, 1H), 9.11 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 8.71–8.62 (m, 2H), 8.64–8.58 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 14.0, 8.1, 1.4 Hz, 2H), 7.78 (ddd, J = 17.6, 8.0, 7.4 Hz, 2H), 7.52 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H); **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 164.36, 157.60, 155.05, 144.23, 143.63, 140.42, 138.84, 138.41, 134.23, 132.77, 132.37, 131.79, 131.51, 131.49, 130.63, 130.34,

127.94, 127.33, 127.17, 126.74, 124.60, 123.47, 121.85, 119.98, 119.93 (One carbon overlap); **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for $C_{25}H_{16}N_3O_1$ $[M+H]^+$: 374.1293, found: 374.1323.

8-4-2. Synthesis of Q2Qz1 derivatives 5



DQ-amide

5

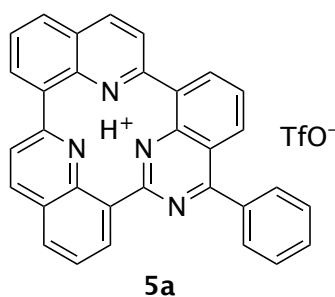
General procedure

To a suspension of DQ-amide (1.0 equiv) and 2-chloropyridine (5.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.08 M) was added Tf_2O (2.0 equiv) at -30 °C via syringe and the resulting mixture was stirred at

0 °C for 15 min. Nitrile (3.0–10 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.02 M) was added via syringe, and the mixture was stirred at 150 °C for 1 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was added CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 and purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH = 49/1 – 4/1), further washed by EtOAc and CH₂Cl₂ to give Q2Qz1 derivatives **5**.

Q2Qz1 with a Ph group (5a)

Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 µL, 0.135 mmol, 5.0 equiv), Tf₂O (9.0 µL, 0.054 mmol, 2.0 eq), benzonitrile (13.8 µL, 0.135 mmol, 5.0 eq), and isolated as a yellow solid (14.5 mg, 88%).

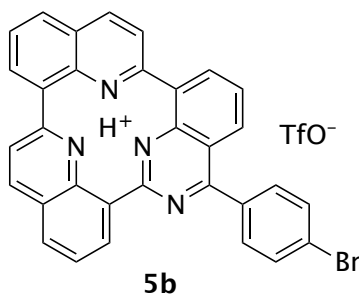


M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3480, 1614, 1596, 1567, 1227, 1168, 1027, 846, 762 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 21.55 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85–7.76 (m, 3H), 7.77 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 7.75–7.68 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO) δ

168.49, 155.23, 151.40, 145.35, 141.53, 140.80, 138.97, 137.65, 136.41, 135.39, 134.65, 133.94, 133.53, 133.02, 131.93, 131.14, 130.52, 128.83, 128.57, 128.05, 127.82, 126.90, 126.67, 124.80, 124.65, 121.70, 120.69, (q, *J*₁ = 323.8 Hz), 120.45, 119.08, 118.00 (One carbon overlap); **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO) δ –77.78; **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₃₂H₁₉N₄ [M–TfO]⁺: 459.1610, found: 459.1622.

Q2Qz1 with a *p*-bromophenyl group (5b)

Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 µL, 0.135 mmol, 5.0 equiv), Tf₂O (9.0 µL, 0.054 mmol, 2.0 eq), 4-bromobenzonitrile (24.6 mg, 0.135 mmol, 5.0 eq), and isolated as a yellow solid (11.5 mg, 62%).



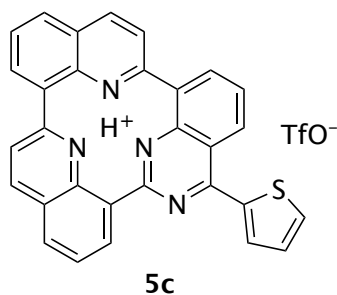
M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3452, 2095, 1738, 1564, 1476, 1251, 1026, 843, 758 cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 22.03 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* = 16.0, 8.7 Hz, 2H), 8.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 16.1, 7.9 Hz, 2H), 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 167.28,

155.25, 151.50, 151.39, 145.50, 141.68, 140.88, 139.07, 137.64, 136.51, 134.69, 134.39, 134.07, 133.64, 133.09, 132.42, 131.78, 131.63, 128.64, 128.11, 127.91, 126.98, 126.75, 125.27, 124.98,

124.61, 121.76, 120.70 (q, $J_1 = 322.6$ Hz), 120.23, 119.14, 118.11; **^{19}F NMR** (471 MHz, DMSO) δ -77.75; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_4$ $[\text{M}-\text{TfO}]^+$: 537.0715, found: 537.0722.

Q2Qz1 with a 2-thienyl group (5c)

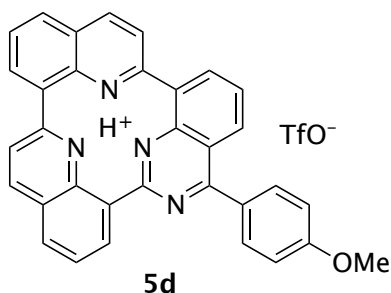
Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 μL , 0.135 mmol, 5.0 equiv), Ti_2O (9.0 μL , 0.054 mmol, 2.0 eq), 2-cyanothiophene (12.4 μL , 0.135 mmol, 5.0 equiv), and isolated as a yellow solid (7.3 mg, 56%).



M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3110, 1615, 1594, 1424, 1262, 1164, 1027, 840, 773 cm^{-1} ; **^1H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 21.75 (s, 1H), 8.62 – 8.59 (m, 1H), 8.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.45 – 8.41 (m, 1H), 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27 – 8.23 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 4.9, 0.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 4.9, 3.6$ Hz, 1H); **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 159.65, 154.90, 151.69, 151.23, 145.71, 141.22, 141.16, 140.00, 138.65, 138.19, 136.14, 134.27, 134.23, 134.00, 133.88, 133.53, 132.98, 130.91, 129.55, 128.51, 128.15, 127.70, 127.01, 126.80, 124.61, 124.31, 122.26, 120.71 (q, $J_1 = 321.6$ Hz), 119.14, 118.56, 118.13; **^{19}F NMR** (471 MHz, CD_3CN) δ -77.72; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{TfO}]^+$: 465.1174, found: 465.1157.

Q2Qz1 with a *p*-anisyl group (5d)

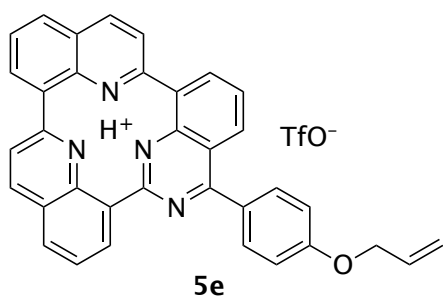
Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 μL , 0.135 mmol, 5.0 equiv), Ti_2O (9.0 μL , 0.054 mmol, 2.0 eq), 4-methoxybenzonitrile (10.8 mg, 0.081 mmol, 3.0 eq), and isolated as a yellow solid (15.9 mg, 92%).



M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3649, 2359, 1595, 1541, 1478, 1244, 1169, 1027, 844, 761 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 21.66 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.34 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.76–7.70 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (dt, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 2H), 7.26–7.19 (m, 2H), 3.99 (s, 3H); **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 167.67, 161.80, 155.11, 151.51, 145.39, 141.36, 140.83, 138.96, 137.98, 136.16, 134.48, 133.98, 133.50, 132.92, 132.56, 131.99, 128.23, 127.96, 127.86, 127.65, 126.89, 126.77, 124.81, 124.67, 122.03, 120.71 (q, $J_1 = 321.6$ Hz), 120.25, 119.08, 118.03, 114.22, 55.60 (One carbon overlap); **^{19}F NMR** (471 MHz, DMSO) δ -77.51; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}-\text{TfO}]^+$: 489.1715, found: 489.1708.

Q2Qz1 with a *p*-(allyloxy)phenyl group (5e)

Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 μ L, 0.135 mmol, 5.0 equiv), TiCl_4 (9.0 μ L, 0.054 mmol, 2.0 eq), 4-(allyloxy)benzonitrile (12.9 mg, 0.081 mmol, 3.0 eq), and isolated as a yellow solid (14.0 mg, 78%).

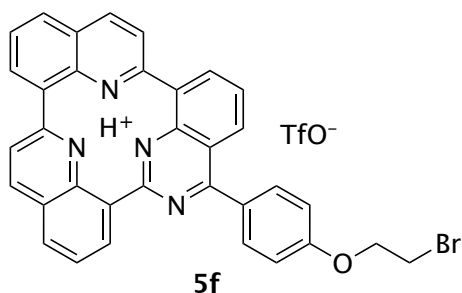


M.p.: 270–272 °C; **IR** (neat) 2357, 1738, 1594, 1561, 1476, 1225, 1027, 847, 758 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 22.00 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 15.7, 8.1 Hz, 2H), 8.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86–7.80 (m, 2H), 7.71–7.57 (m,

3H), 7.31–7.25 (m, 2H), 6.21 (ddt, J = 17.3, 10.4, 5.2 Hz, 1H), 5.57 (dq, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.43 (dq, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.82 (dt, J = 5.3, 1.6 Hz, 2H); **^{13}C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 167.10, 160.67, 154.56, 150.90, 144.86, 140.87, 140.46, 138.33, 137.38, 135.80, 134.08, 133.55, 133.23, 132.62, 132.39, 131.73, 129.72, 127.97, 127.59, 127.51, 127.44, 126.39, 126.30, 124.22, 124.04, 121.99 (q, J_1 = 323.8 Hz), 121.35, 119.76, 118.61, 118.03, 117.48, 114.71, 68.54 (One carbon overlap); **^{19}F NMR** (471 MHz, DMSO) δ –77.67; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}-\text{TfO}]^+$: 515.1872, found: 515.1868.

Q2Qz1 with a *p*-(2-bromoethoxy)phenyl group (5f)

Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 μ L, 0.135 mmol, 5.0 equiv), TiCl_4 (9.0 μ L, 0.054 mmol, 2.0 eq), 4-(2-bromoethoxy)benzonitrile (18.3 mg, 0.081 mmol, 3.0 eq), and isolated as a yellow solid (14.2 mg, 72%).



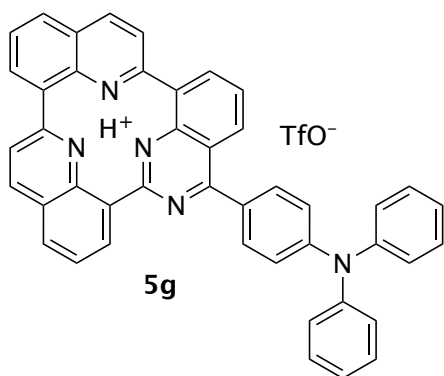
M.p.: 220–222 °C; **IR** (neat) 3446, 3080, 2359, 1561, 1246, 1222, 1152, 1072, 1025, 843, 758 cm^{-1} ; **^1H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 21.30 (s, 1H), 8.38 – 8.32 (m, 2H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 – 8.10 (m, 1H), 8.06 – 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.30

(m, 1H), 7.27 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 4.57 (t, J = 6.3, 2H), 4.00 (t, J = 6.3, 2H); **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 167.67, 160.49, 155.20, 151.57, 145.48, 141.48, 140.88, 139.05, 138.00, 136.25, 134.57, 134.03, 133.55, 133.00, 132.63, 132.03, 128.34, 128.17, 128.04, 127.91, 126.96, 126.82, 124.87, 124.77, 122.08, 120.71 (q, J_1 = 321.6 Hz), 120.33, 119.13, 118.11,

114.87, 68.19, 31.38 (One carbon overlap); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ -77.74; HRMS (ESI-TOF): m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{22}^{79}\text{BrN}_4\text{O}$ $[\text{M}-\text{TfO}]^+$: 581.0977, found: 581.0988.

Q2Qz1 with a *p*-(diphenylamino)phenyl group (5g)

Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 μL , 0.135 mmol, 5.0 equiv), Tf_2O (9.0 μL , 0.054 mmol, 2.0 eq), 4-(diphenylamino)benzonitrile (21.9 mg, 0.081 mmol, 3.0 eq), and isolated as a red solid (16.1 mg, 77%).

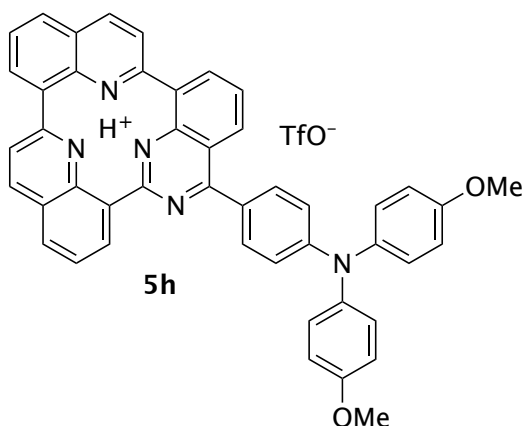


M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3376, 2080, 1589, 1563, 1476, 1375, 1252, 1154, 1028, 845, 757 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 20.98 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 9.7 Hz, 3H), 7.49 – 7.37 (m, 6H), 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 4H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}_{\text{SPE}}$) δ 168.57, 156.30, 152.89, 152.65, 152.06, 147.33, 146.40, 142.27, 141.61, 140.61, 139.72, 136.65, 135.99, 134.73,

134.53, 133.91, 133.46, 133.17, 130.99, 129.22, 129.06, 128.95, 128.10, 128.04, 127.15, 126.23, 126.08, 125.64, 123.68, 122.22 (q, J_1 = 312.6 Hz), 121.62, 120.35, 120.28, 119.81, 118.84; ^{19}F NMR (471 MHz, CD_3CN) δ -79.27; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{N}_5$ $[\text{M}-\text{TfO}]^+$: 626.2345, found: 626.2368.

Q2Qz1 with a *p*-(di(*p*-anisyl)amino)phenyl group (5h)

Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 μL , 0.135 mmol, 5.0 equiv), Tf_2O (9.0 μL , 0.054 mmol, 2.0 eq), 4-(bis(4-methoxyphenyl)amino)benzonitrile (26.8 mg, 0.081 mmol, 3.0 eq), and isolated as a red solid (18.5 mg, 82%).

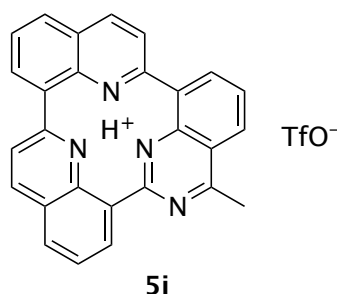


M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 2051, 1593, 1503, 1474, 1324, 1239, 1153, 1027, 829, 760 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CD₃CN) δ 19.92 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03–6.90 (m, 3H), 6.86 (td, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.79 (td, J = 6.4, 2.9 Hz, 5H), 6.76–6.70 (m, 4H), 6.73–6.61 (m, 2H), 6.58 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.47 (dt, J = 9.6, 6.1 Hz, 3H), 6.41–6.34 (m, 3H), 3.60 (s, 6H); **¹³C NMR** (151 MHz, CD₃CN_SPE) δ 168.21, 158.58, 155.77, 152.92, 152.56, 152.36, 145.75, 141.78, 141.32, 140.21,

139.78, 139.64, 136.31, 135.69, 134.43, 134.27, 133.79, 133.54, 133.02, 129.10, 128.97, 128.84, 128.68, 127.87, 127.75, 126.05, 125.69, 125.04, 124.25, 123.56, 122.22 (q, J_1 = 321.6 Hz), 119.46, 117.49, 116.20, 115.78, 56.31; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CD₃CN) δ -79.07; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₄₆H₃₂N₅O₂ [M-TfO]⁺: 686.2556, found: 686.2580.

Q2Qz1 with a methyl group (5i)

Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 μ L, 0.135 mmol, 5.0 equiv), Tf₂O (9.0 μ L, 0.054 mmol, 2.0 eq), acetonitrile (14.2 μ L, 0.270 mmol, 10 eq), and isolated as a yellow solid (10.9 mg, 74%).

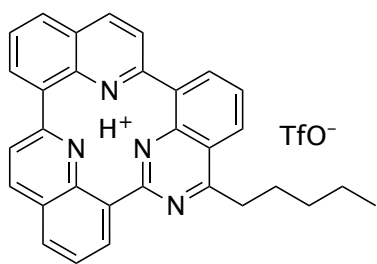


M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 2359, 1568, 1259, 1223, 1146, 1028, 760, 634 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 21.08 (s, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 2H), 8.15 – 8.08 (m, 3H), 7.83 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 21.4, 7.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 170.00, 154.77, 151.14, 151.05, 151.02, 142.99, 141.49, 140.27, 138.99, 137.17, 135.56, 134.10, 133.96, 133.62, 132.65, 130.09, 127.79, 126.65, 126.56, 124.40,

124.00, 121.70, 121.47, 120.69 (q, J_1 = 322.6 Hz), 118.62, 117.95, 22.23 (One carbon overlap); **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO) δ -78.16; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₂₇H₁₇N₄ [M-TfO]⁺: 397.1453, found: 397.1445.

Q2Qz1 with a *n*-pentyl group (5j)

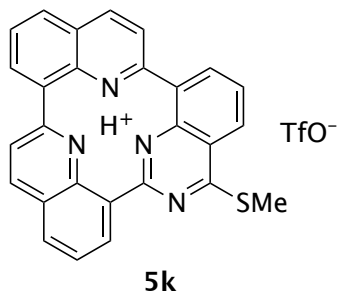
Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 μ L, 0.135 mmol, 5.0 equiv), Tf₂O (9.0 μ L, 0.054 mmol, 2.0 eq), *n*-hexanenitrile (32.4 μ L, 0.270 mmol, 10 eq), and isolated as a yellow solid (8.9 mg, 55%).



M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3481, 2929, 2362, 2083, 1737, 1593, 1562, 1487, 1370, 1254, 1147, 1027, 844, 757 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 21.41 (s, 1H), 8.39 – 8.34 (m, 2H), 8.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (dt, J = 7.3, 3.8 Hz, 4H), 1.04–0.97 (m, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 171.87, 154.30, 150.70, 142.57, 141.10, 140.22, 138.43, 136.91, 135.24, 133.69, 133.62, 133.42, 133.39, 132.53, 129.25, 129.23, 127.69, 127.55, 126.30, 126.27, 123.93, 121.28, 120.73 (q, J_1 = 321.6 Hz), 120.72, 118.39, 117.58, 33.39, 30.96, 25.29, 22.06, 14.05 (One carbon overla); **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO) δ –77.52; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₃₁H₂₅N₄ [M–TfO]⁺: 453.2079, found: 453.2075.

Q2Qz1 with a methylthio group (5k)

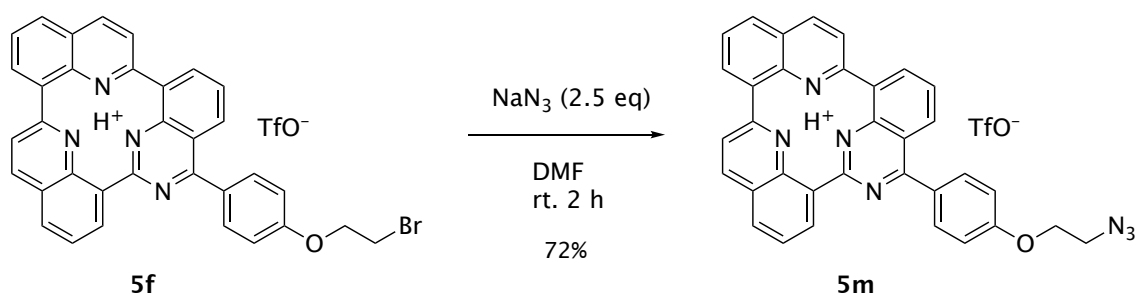
Prepared by general procedure from DQ-amide (10 mg, 0.027 mmol), 2-chloropyridine (12.8 μ L, 0.135 mmol, 5.0 equiv), Tf₂O (9.0 μ L, 0.054 mmol, 2.0 eq), methyl thiocyanate (18.2 μ L, 0.270 mmol, 10 eq), and isolated as a yellow solid (11.9 mg, 76%).



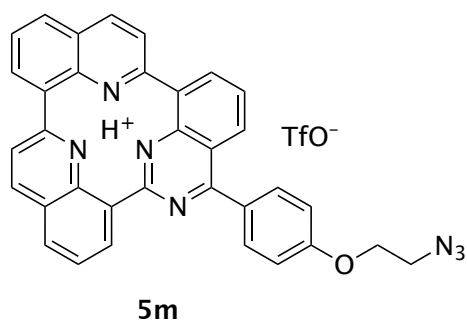
M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3100, 2359, 1736, 1594, 1568, 1540, 1471, 1264, 1146, 1029, 994, 756 cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, CD₃CN_SPE) δ 21.03 (s, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 172.94, 153.44, 151.12, 150.96, 141.40, 141.00, 140.40, 139.07, 137.43, 135.34, 134.17, 134.07, 133.85, 132.94, 128.00, 127.75, 127.28, 126.74, 126.56, 124.46, 123.61, 121.96, 120.72 (q, J_1 = 321.6 Hz), 120.46, 118.57, 118.07, 12.60 (One carbon overlap); **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO) δ –77.67; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₂₇H₁₇N₄S [M–TfO]⁺: 429.1174, found: 429.1169.

8-4-3. Structure modification of Q2Qz1 derivatives

Synthesis of Q2Qz1 with a *p*-(2-azidoethoxyphenyl) group 5m

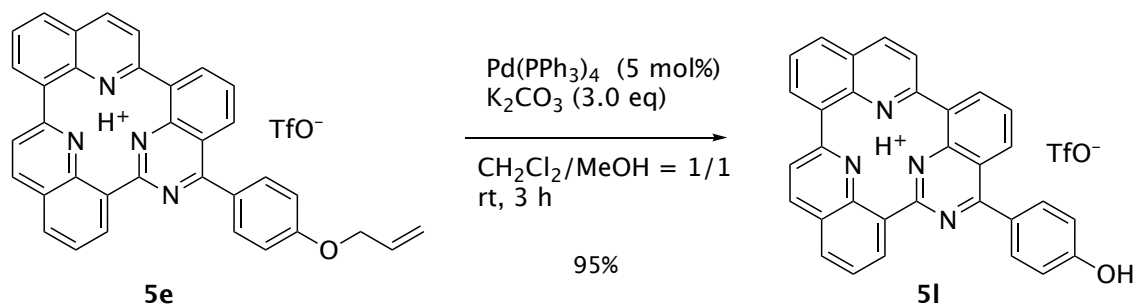


In a 2 mL glass vial charged with **5f** (22 mg, 0.03 mmol) and NaN_3 (4.9 mg, 0.075 mmol, 2.5 equiv) was added DMF 0.3 mL, and the resulting solution was stirred at room temperature for 3 h. EtOAc was added and the resulting precipitates were filtered, washed with EtOAc and H_2O to give **5m** (15 mg, 72%) as a brown solid.



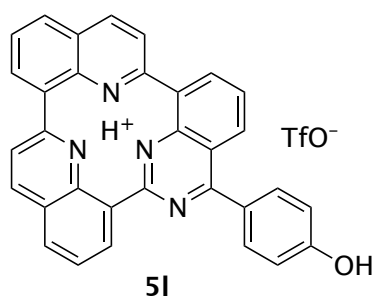
M.p.: 226–228 °C; **IR** (neat) 3396, 2358, 2108, 2030, 1738, 1593, 1561, 1475, 1218, 842, 757 cm^{-1} ; **^1H NMR** (600 MHz, $\text{CD}_3\text{CN_SPE}$) δ 22.27 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 8.18 (dd, J = 16.1, 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 5.2, 4.3 Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H); **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 167.94, 160.54, 155.47, 151.85, 145.73, 141.70, 141.01, 139.37, 138.29, 136.39, 134.72, 134.19, 133.63, 133.09, 132.66, 132.08, 128.42, 128.32, 128.14, 128.01, 127.19, 127.03, 125.16, 125.14, 122.42, 120.70 (q, J_1 = 315.6 Hz), 120.57, 119.35, 118.37, 114.80, 67.29, 49.63 (One carbon overlap); **^{19}F NMR** (471 MHz, DMSO) δ –77.75; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}$ [M-TfO^-] $^+$: 544.1886, found: 544.1891.

Synthesis of Q2Qz1 with a *p*-hydroxyphenyl group **5l**



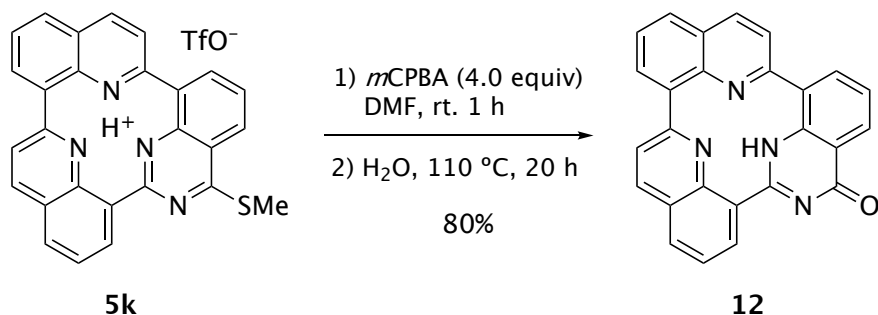
In a glass vial charged with **5e** (33 mg, 0.05 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.8 mg, 0.0025 mmol, 5 mol%) and K_2CO_3 (21 mg, 0.15 mmol, 3.0 equiv) were added CH_2Cl_2 0.5 mL and MeOH 0.5 mL, and the resulting suspension was stirred at room temperature for 3 h. EtOAc was added and the resulting

precipitate was filtered, washed with EtOAc, 1M HCl aq and H₂O to give **5l** (30 mg, 95%) as a yellow solid.

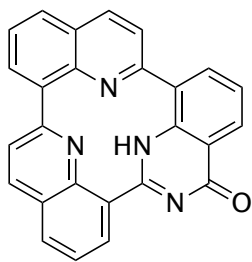


M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3061, 2079, 1592, 1539, 1474, 1275, 1164, 1026, 842, 756 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 21.69 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.61 – 8.57 (m, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 15.3, 7.3 Hz, 2H), 7.15–7.09 (m, 2H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 168.28, 160.80, 155.42, 151.96, 151.91, 145.62, 141.53, 140.98, 139.37, 138.52, 136.27, 134.71, 134.14, 133.56, 133.07, 132.88, 132.33, 128.26, 128.11, 128.00, 127.16, 127.06, 126.33, 125.24, 124.95, 122.63, 120.69 (q, J_1 = 321.6 Hz), 120.54, 119.32, 118.37, 115.81; **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO) δ -77.74; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₃₂H₁₉N₄O [M-TfO]⁺: 475.1559, found: 475.1567.

Synthesis of Q2-quinazolone (**12**)



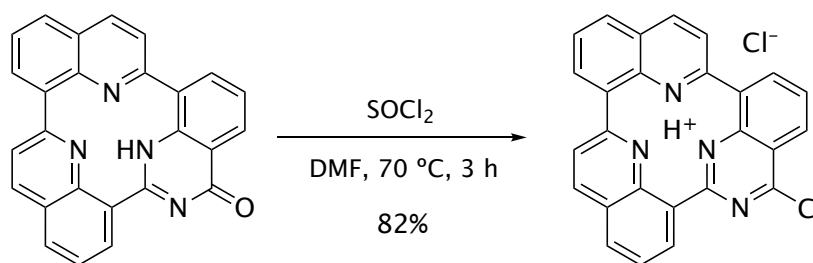
In a grass vial **5k** (100 mg, 0.173 mmol) and *m*CPBA (170 mg, 0.691 mmol, 4.0 equiv) were dissolved in DMF 5.0 mL, stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was added H₂O and stirred at 110 °C for 20 h. The resulting mixture was cool to room temperature and the precipitated solid was filtered, washed with NaHCO₃ aq, DMSO and H₂O to give **12** (55 mg, 80%) as a yellow solid.



12

M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3046, 1612, 1586, 1440, 1219, 1094, 837, 772 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 20.37 (s, 1H), 9.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.70 – 8.58 (m, 3H), 8.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 14.6, 7.8 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 169.47, 157.43, 155.42, 154.71, 145.04, 143.58, 139.61, 139.32, 138.96, 133.59, 133.43, 133.34, 132.58, 130.36, 130.33, 128.20, 127.70, 127.33, 126.29, 125.75, 123.84, 121.63, 119.93, 118.90, 113.93; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₂₆H₁₅N₄O [M+H]⁺: 399.1246, found: 399.1226.

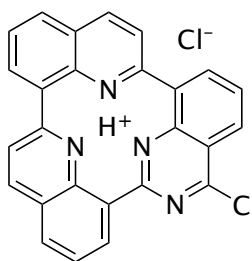
Synthesis of **Q2Qz1** with a chloro group **5n**



12

5n

To a suspension of **12** (54 mg, 0.136 mmol) in SOCl₂ 2.5 mL was added DMF 0.5 mL and stirred at 70 °C for 2 h. The resulting mixture was concentrated and added H₂O at 0 °C and precipitated solid was filtered, washed with EtOAc and H₂O to give **5n** (46 mg, 82%) as a yellow solid.

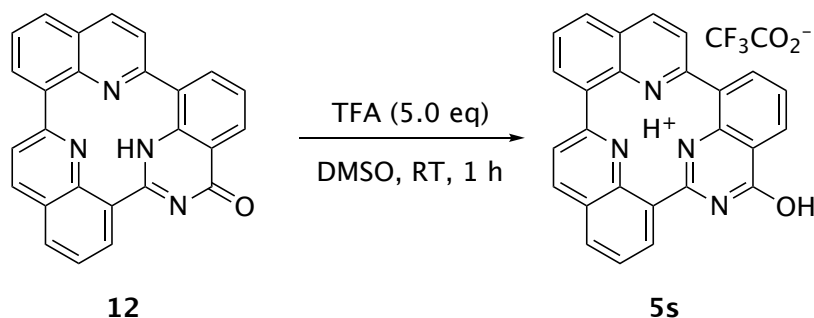


5n

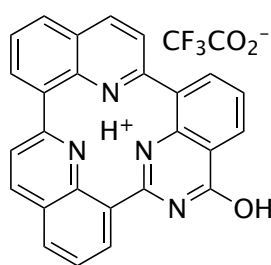
M.p.: >300 °C; **IR** (neat) 3046, 1697, 1591, 1560, 1466, 1284, 1155, 846, 754, 454 cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 20.90 (s, 1H), 8.49 – 8.43 (m, 1H), 8.34 – 8.31 (m, 3H), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 3H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 160.89, 152.57, 151.85, 150.62, 142.72, 141.23, 141.08, 139.38, 139.00, 135.17, 134.45, 134.38, 133.61, 130.42, 128.15, 127.55, 127.31, 127.20, 127.13, 123.81, 123.29, 121.57, 120.13, 118.99, 118.83 (One carbon overlap); **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₂₆H₁₄³⁵ClN₄ [M-Cl]⁺: 417.0907, found: 417.0931.

8-4-4. Interconversion of quinazolinone and **Q2Qz1**

12 To 5s under acidic conditions

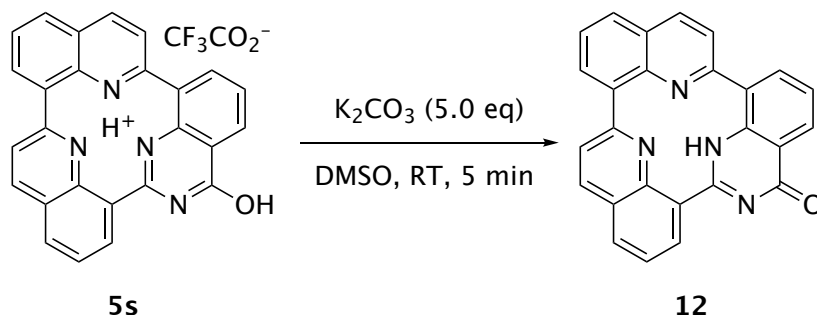


To a solution of **12** (9.9 mg, 0.025 mmol) in DMSO 0.2 mL was added TFA (9.6 μ L, 0.124 mmol, 5.0 equiv) and stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was added H₂O and the aqueous solution was lyophilized to afford **5s** (11.2 mg, 88%) as a yellow solid.



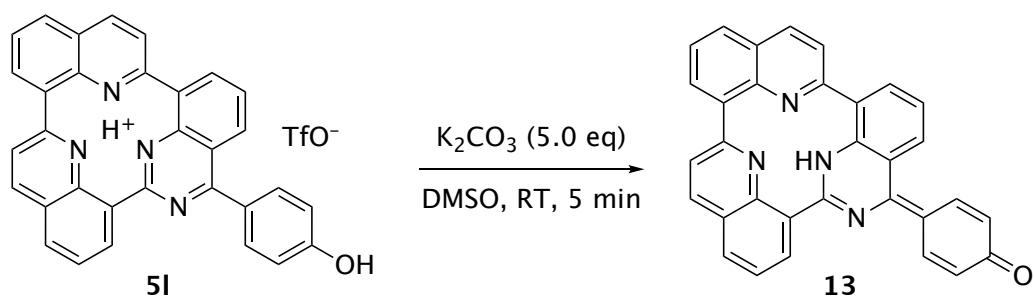
M.p.: >300 °C ; **IR** (neat) 3391, 3073, 2087, 1667, 1585, 1294, 1153, 1114, 843, 754, cm^{-1} ; **¹H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 20.00 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 11.8, 8.0, 5.5 Hz, 3H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 10.1, 7.4 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 164.51, 158.36 (q, J_2 = 33.22 Hz), 152.98, 152.85, 152.78, 141.43, 140.70, 140.52, 139.39, 139.08, 133.47, 133.30, 132.82, 132.49, 129.86, 127.20, 127.09, 126.97, 126.66, 125.87, 123.21, 122.59, 121.19, 118.40, 118.04, 117.11 (q, J_1 = 297.47 Hz) (two carbons overlap); **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO) δ -74.27; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₂₆H₁₅N₄O [M-CF₃CO₂]⁺: 399.1246, found: 399.1272.

5s To 12 under basic conditions



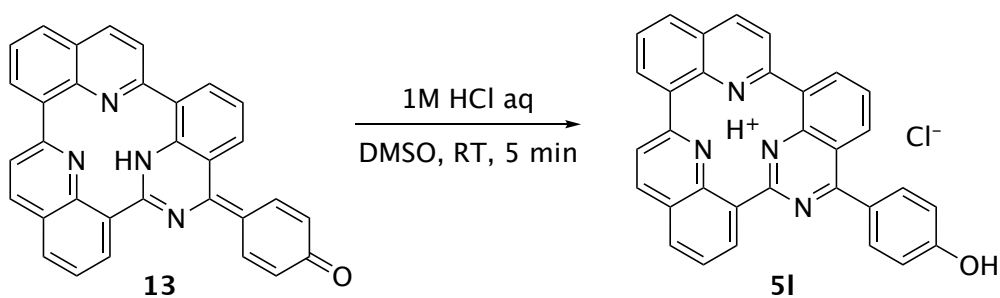
To a solution of **5s** (11.0 mg, 0.021 mmol) in DMSO 0.2 mL was added K₂CO₃ (14.8 mg, 0.107 mmol, 5.0 eq) and stirred at room temperature for 5 min. The precipitated solid was filtered, washed with H₂O to give **12** (7.7 mg, 90%) as a yellow solid.

5I To 13 under basic conditions



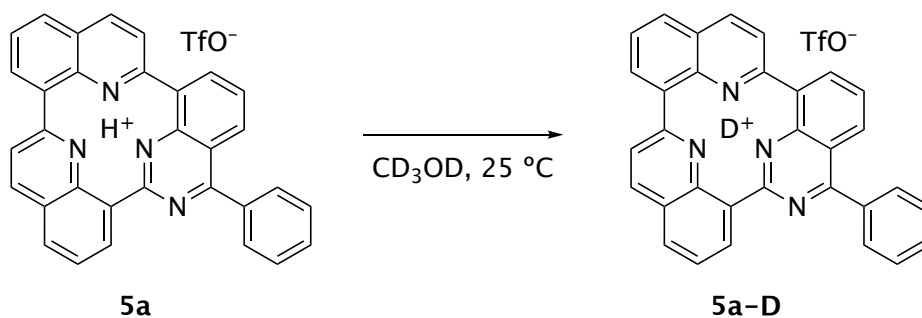
To a solution of **5I** (10.0 mg, 0.021 mmol) in DMSO 0.2 mL was added K_2CO_3 (14.8 mg, 0.107 mmol, 5.0 eq) and stirred at room temperature for 5 min. The precipitated solid was filtered, washed with H_2O to give **13** (8.2 mg, 90%) as a purple solid.

13 To 5I under acidic conditions



To a suspension of **13** (11.0 mg, 0.021 mmol) in DMSO 0.2 mL was added 1M HCl aq 0.1 mL and stirred at room temperature for 5 min. EtOAc was added and the precipitated solid was filtered, washed with H_2O to give **5I** (7.7 mg, 90%) as a yellow solid.

8-4-5. Determination of H^+/D^+ exchange rate



5a (0.24 mg, 0.63 μmol , 1.0 equiv) and CD_3OD (600 μL) were added to a 5 mm NMR tube (mole ratio of **5a**/ CD_3OD is 1/30000. After being sealed with a cap, the NMR tube was well-shaken to ensure complete homogeneity, and ^1H NMR analysis was performed. The NMR sample was left stand at 25 $^\circ\text{C}$ and monitored by ^1H NMR at the elapsed times specified below. Rate constants (and corresponding half-life) were determined from the slope of a nonlinear least squares fit to the graph of $A_t = A_0\exp(-kt)$. The y-intercept is taken as the calculated value at time zero, and this value is used to normalize the final data to a range from 100-0% hydrogen remaining. Then, rate constant k was determined to be $k = 5.17 \times 10^{-5} \text{ (s}^{-1}\text{)}$ which corresponds to half-life of 3.7 h. (49.6 h for TQ)

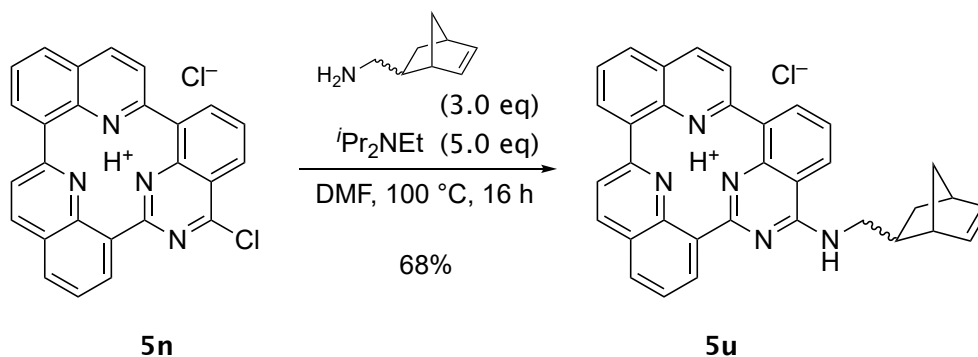
8-5. 固相 Q2Qz1 オリゴマーによる多環式芳香族炭化水素 (PAH) 除去剤開発

8-5-1. ^1H NMR titration of **5i** into coronene.

To a d_6 -DMSO solution of coronene ($1.84 \times 10^{-4} \text{ M}$, 600 μL) was incrementally added a d_6 -DMSO solution of **5i** ($1.84 \times 10^{-2} \text{ M}$) and analyzed by ^1H NMR (297K). The obtained data was fitted to 1:2 binding model, indicating that the formation of 1:1 complex coronene/**5i** and 1:2 complex coronene/(**5i**)₂ with association constants of $K_1 = (1.23 \pm 0.011) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ and $K_2 = (0.06 \pm 0.001) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, respectively. Non-linear regression analysis of ^1H NMR titration data was conducted by using bindfit web-based program (<http://app.supramolecular.org/bindfit/>).

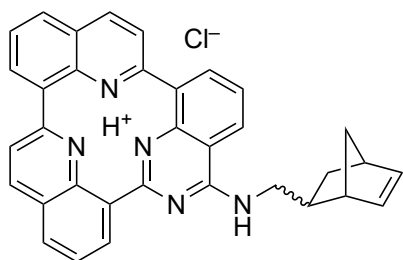
8-5-2. Synthesis of Q2Qz1 polymer **15**

Q2Qz1 with a 5-norbornene-2-methylamino group **5u**



To a solution of **5n** (61 mg, 0.15 mmol) in DMF 2.0 mL were added DIPEA (124 μL , 0.73 mmol, 5.0 equiv) and 5-norbornene-2-methylamine (mixture of isomers, 56 μL , 0.45 mmol, 3.0 equiv) and

stirred at 100 °C for 15 h. The resulting mixture was added EtOAc and precipitated solid was filtered, washed with EtOAc and H₂O to give **5u** (52 mg, 68%) as a yellow solid, mixture of isomers.

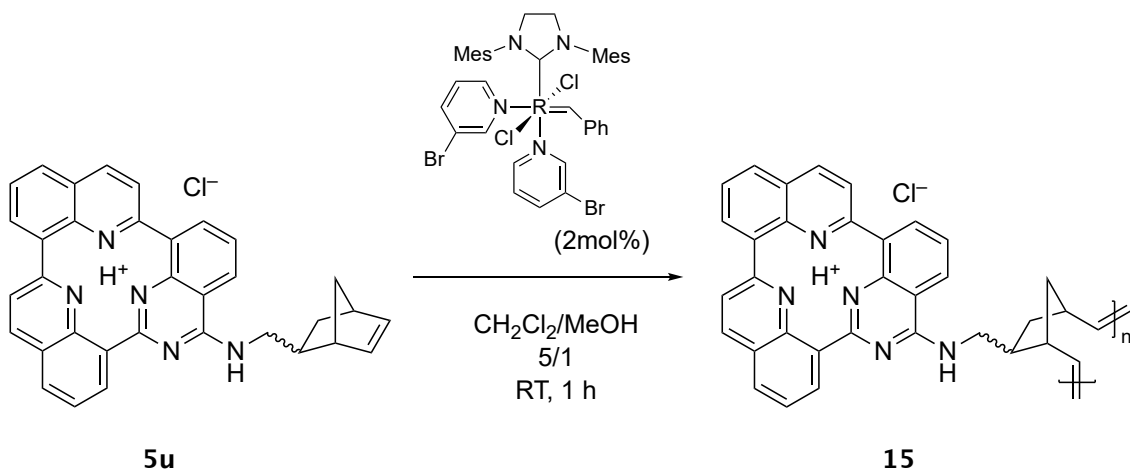


5u

M.p.: 236–238 °C; **IR** (neat) 2958, 2019, 1591, 1499, 1404, 1277, 840, 756, cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 20.83 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.49 – 8.41 (m, 2H), 8.29 – 8.20 (m, 3H), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddt, J = 36.2, 27.2, 7.7 Hz, 3H), 6.36 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 6.21 – 6.15 (m, 1H), 3.29 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.95 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 1.97 (td, J = 10.3, 3.7 Hz, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 2H),

1.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 0.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 158.67, 154.68, 153.43, 153.02, 143.02, 141.65, 138.36, 137.67, 137.54, 136.54, 133.99, 133.87, 133.00, 132.62, 132.35, 132.06, 128.07, 127.30, 127.01, 126.85, 126.62, 126.38, 125.93, 123.21, 123.05, 118.73, 117.52, 112.84, 49.20, 45.73, 44.05, 42.11, 37.52, 29.92; **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₃₄H₂₆N₅ [M-Cl]⁺: 504.2188, found: 504.2213.

Q2Qz1 polymer 15



5u

15

To a pressure-proof glass vial were added **5u** (7.0 mg, 0.013 mmol), and Grubbs third generation catalyst (0.24 mg, 0.26 μ mol, 2.0 mol%). The vial was sealed, evacuated, and filled with N₂ gas (four times). CH₂Cl₂ (1.0 mL) and MeOH (0.15 mL) was added via syringe and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. After removing the seal, Butyl vinyl ether (1.7 μ L, 0.013 mmol, 1.0 eq) was added and stirred for 15 min. The resulting mixture was concentrated and the residue was washed with CH₂Cl₂, MeOH, DMSO and water to give PolyQ2Qz1 **15** (5.0 mg) as a brown solid.

8-5-3. Functional Analysis of Q2Qz1-BASED Material as a PAH Adsorbent

8-5-3-1. Sample preparation

Aqueous solution of benzo[a]pyrene

In a glass vial 1.0 mg of compound was dissolved in dioxane (3.4 mL) to make stock solution and 85 μ L of the solution was added to 50 mL of water/dioxane = 4/1 solvent to make aqueous solution of benzo[a]pyrene (0.5 mg/L in water/dioxane = 4/1).

Aqueous solution of 1-hydroxypyrene, 1,8-Dihydroxynaphthalene,

In a glass vial 1.0 mg of compound was dissolved in acetone (3.4 mL) to make stock solution and 85 μ L of the solution was added to 50 mL of water to make aqueous solution of compound (0.5 mg/L in water, 0.17% acetone).

Aqueous solution of 2-Amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline, Chlorpromazine hydrochloride, Doxorubicin hydrochloride

In a glass vial 1.0 mg of compound was dissolved in water (3.4 mL) to make stock solution and 85 μ L of the solution was added to 50 mL of water to make aqueous solution of compound (0.5 mg/L in water).

8-5-3-2. Adsorption study

To a 6 mL vial charged with aqueous solution of contaminant (0.5 mg/L, 3 mL) was added 0.3 mg of adsorbent (blue rayon or **15**) (100 mg/L) at 25 °C, and the resulting mixture was mechanically shaken (100 rpm) for 24 h. The aliquot (1.5 mL) of solution was taken and the concentration of the contaminant was measured by fluorometric analysis or UV-vis analysis to determine the adsorption ratio (Fig. 8-1 to 8-9). For the following recovery experiment, the adsorbent was taken out, washed with 3 mL of water to rinse the uncaptured contaminant. The solid material was then treated with 3 mL of methanol by mixing (vortex) for 30 s, and the amount of eluted contaminant was determined by fluorometric analysis or UV-vis analysis. Adsorbable and non-adsorbable contaminants were summarized in Table 8-1, 8-2.

Table 8-1. List of contaminants which were adsorbed by **15**

substrate	Adsorption (%)	Overall recovery (%)
Benzo[a]pyrene 16	82.0 $\pm$ 4.9	>80 *
1-HydroxyPyrene 17	86.2 $\pm$ 5.4	>99
1,8-Dihydroxynaphthalene 18	63.0 $\pm$ 3.1	>99

* For elution of benzo[a]pyrene, 600 μ L of dioxane was used and then diluted with 2400 μ L of H₂O before fluorometric analysis.

Benzo[a]pyrene **16** (Fluorescent analysis, excited at 265 nm)

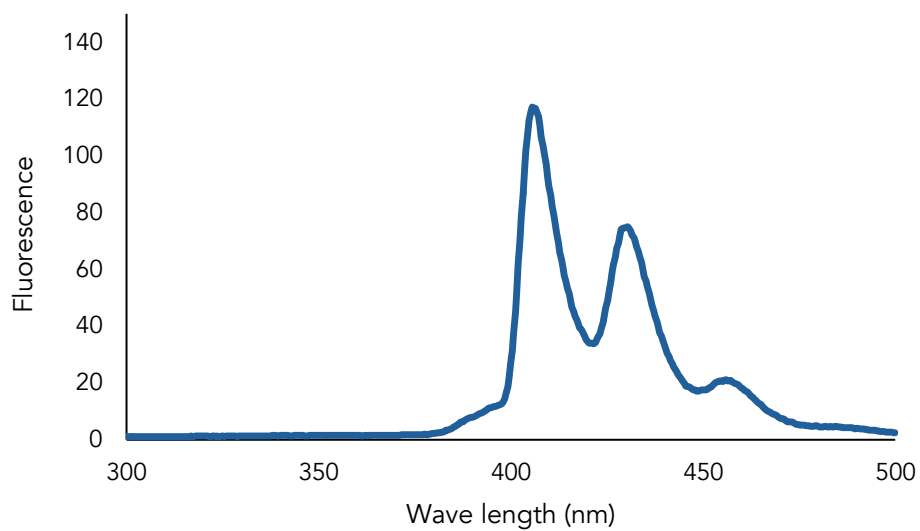


Fig. 8-1. Fluorescent spectrum for control solution of benzo[a]pyrene **16**.

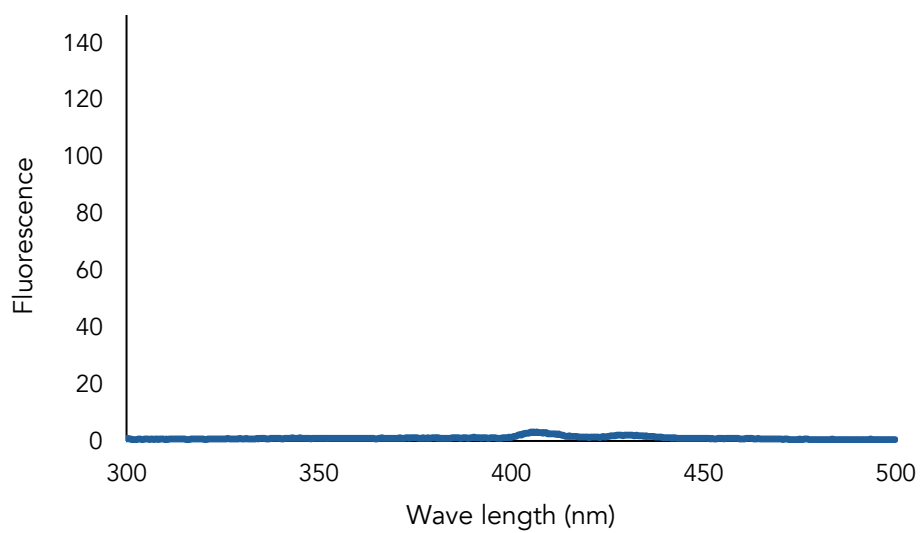


Fig. 8-2. Fluorescent spectrum for solution of benzo[a]pyrene **16** after treated with polymer.

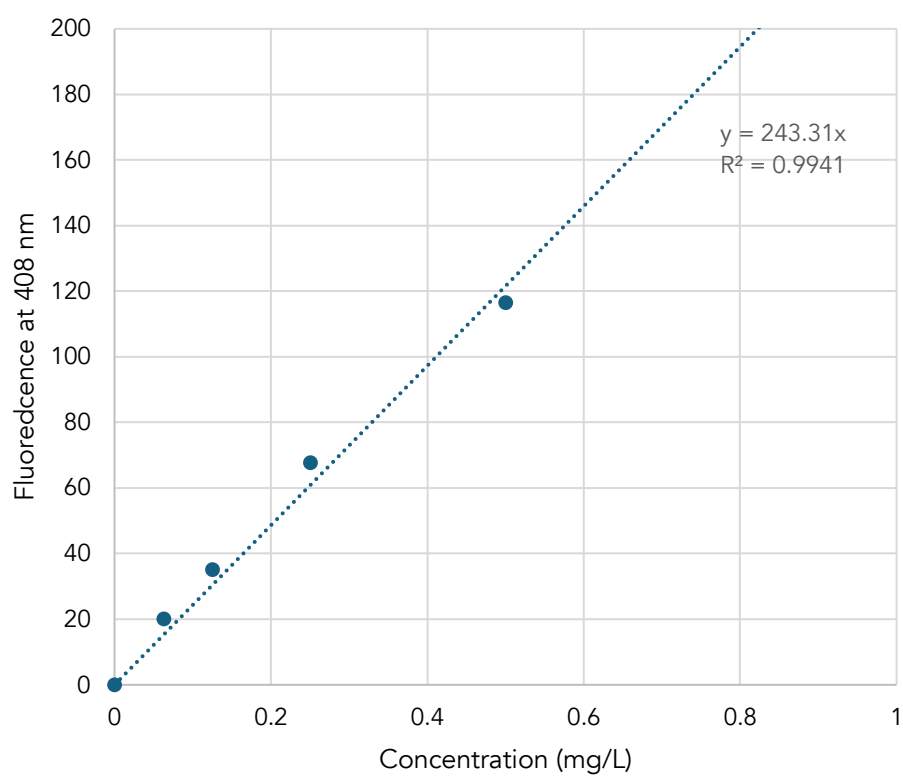


Fig. 8-3. Calibration curve for benzo[a]pyrene **16** by fluorescence measurement.

1-Hydroxypyrene (UV-vis analysis)

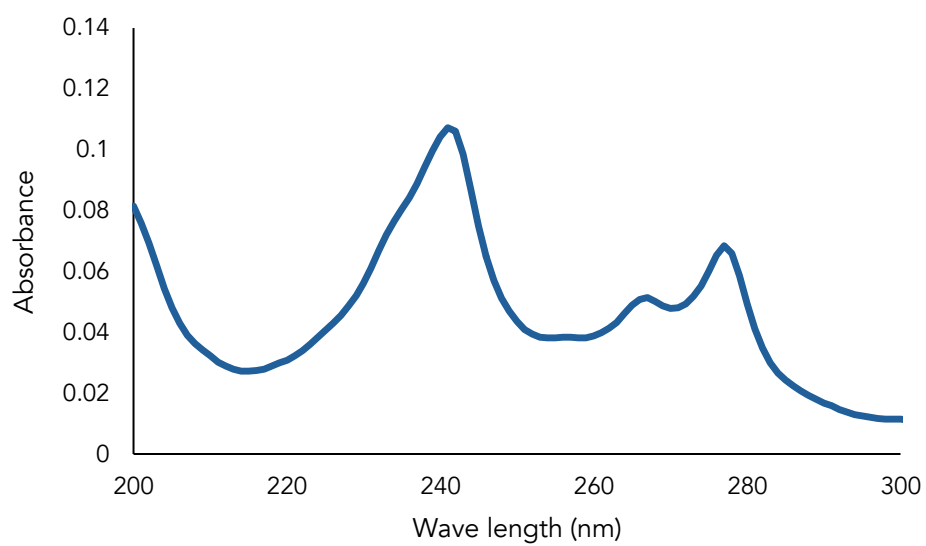


Fig. 8-4. UV-vis spectrum for control solution of 1-hydroxypyrene **17**.

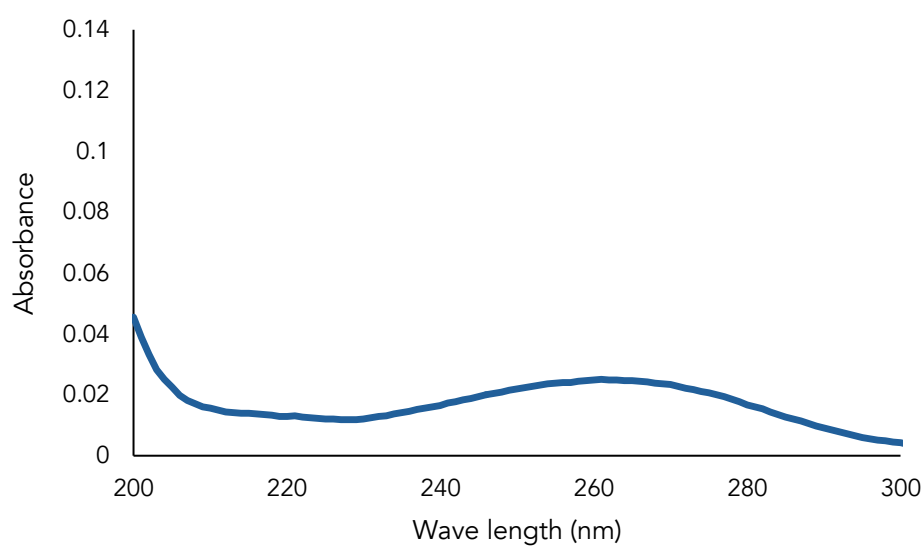


Fig. 8-5. UV-vis spectrum for solution of 1-hydroxypyrene **17** after treated with polymer.

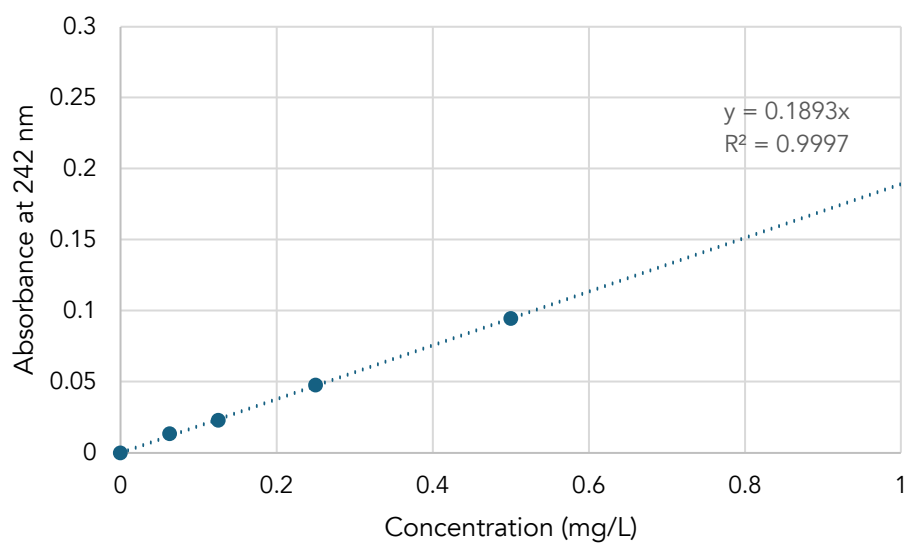


Fig. 8-6. Calibration curve for 1-hydroxypyrene **17** by UV-vis measurement.

1,8-Dihydroxynaphthalene **18** (UV-vis analysis)

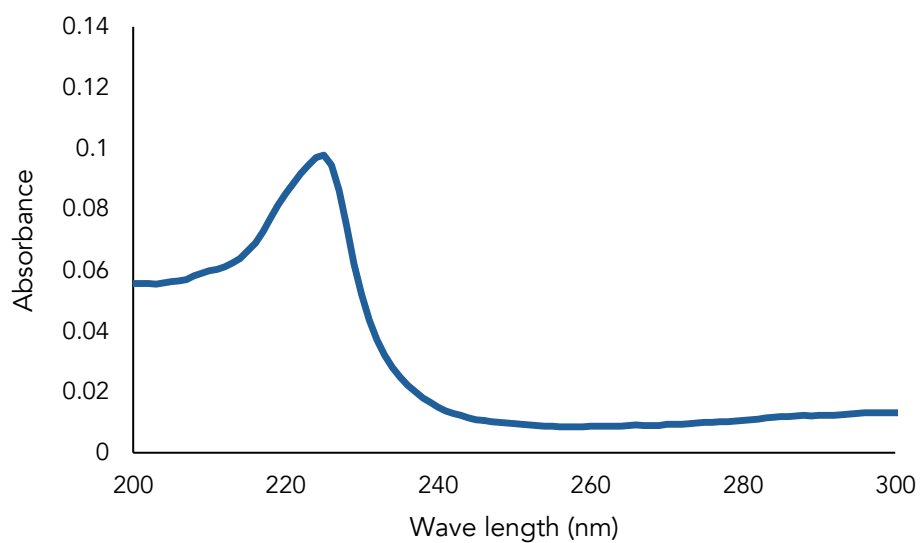


Fig. 8-7. UV-vis spectrum for control solution of 1,8-dihydroxynaphthalene **18**.

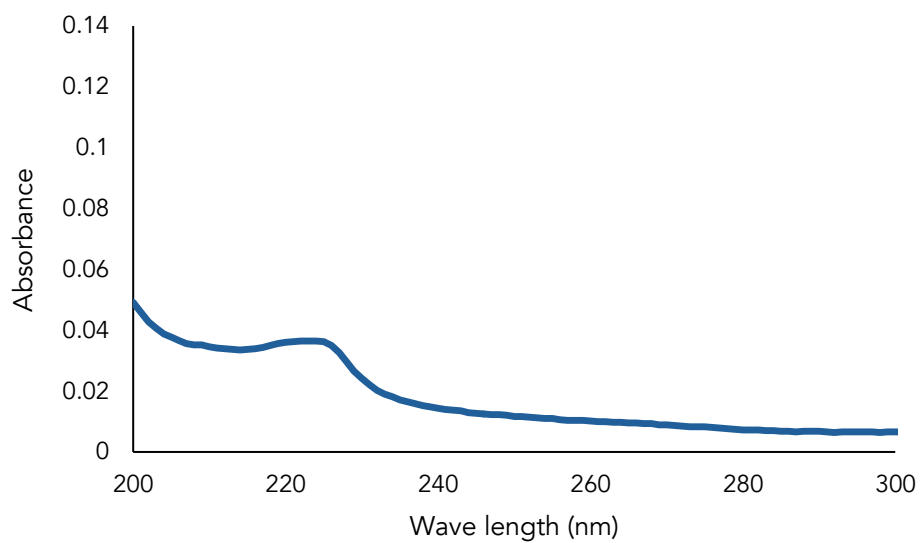


Fig. 8-8. UV-vis spectrum for solution of 1,8-dihydroxynaphthalene **18** after treated with polymer.

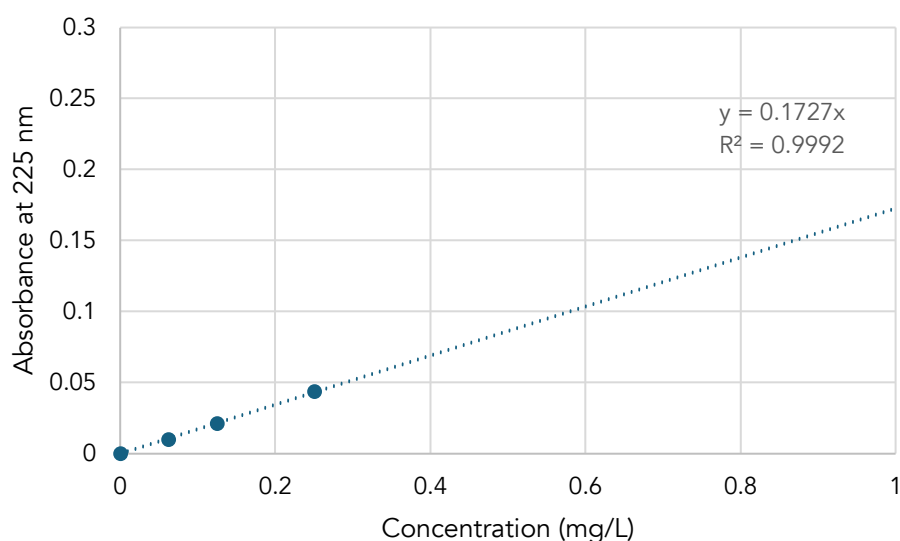


Fig. 8-9. Calibration curve for 1,8-dihydroxynaphthalene **18** by UV-vis measurement.

Table 8-2. List of contaminants which were not adsorbed by **15**.

substrate	Adsorption (%)	Overall recovery (%)
2-Amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline 19	22.1±1.2	–
Chloropromazine hydrochloride 20	–	–
Doxorubicin hydrochloride 21	–	–

8-5-3-3. Elution study with water

To a 6 mL vial charged with aqueous solution of benzo[a]pyrene **16** or 1-hydroxypyrene **17** (0.5 mg/L, 3 mL) was added 0.3 mg of adsorbent **15** (100 mg/L) at 25 °C, and the resulting mixture was mechanically shaken (100 rpm) for 24 h. The aliquot (1.5 mL) of solution was taken and the concentration of the contaminant was measured by fluorometric analysis or UV-vis analysis to determine the adsorption ratio. Then, the adsorbent was taken out, washed with 3 mL of water to rinse the uncaptured contaminant and the solid material was exposed to water flow (flow rate: 0.1 mL/min) for 60 min via syringe. The eluent was measured spectrophotometrically, and elution was not observed. The solid material was then treated with 3 mL of dioxane (for benzo[a]pyrene **16**) or methanol (for 1-hydroxypyrene **17**) by mixing (vortex) for 30 s, and recovery was checked.

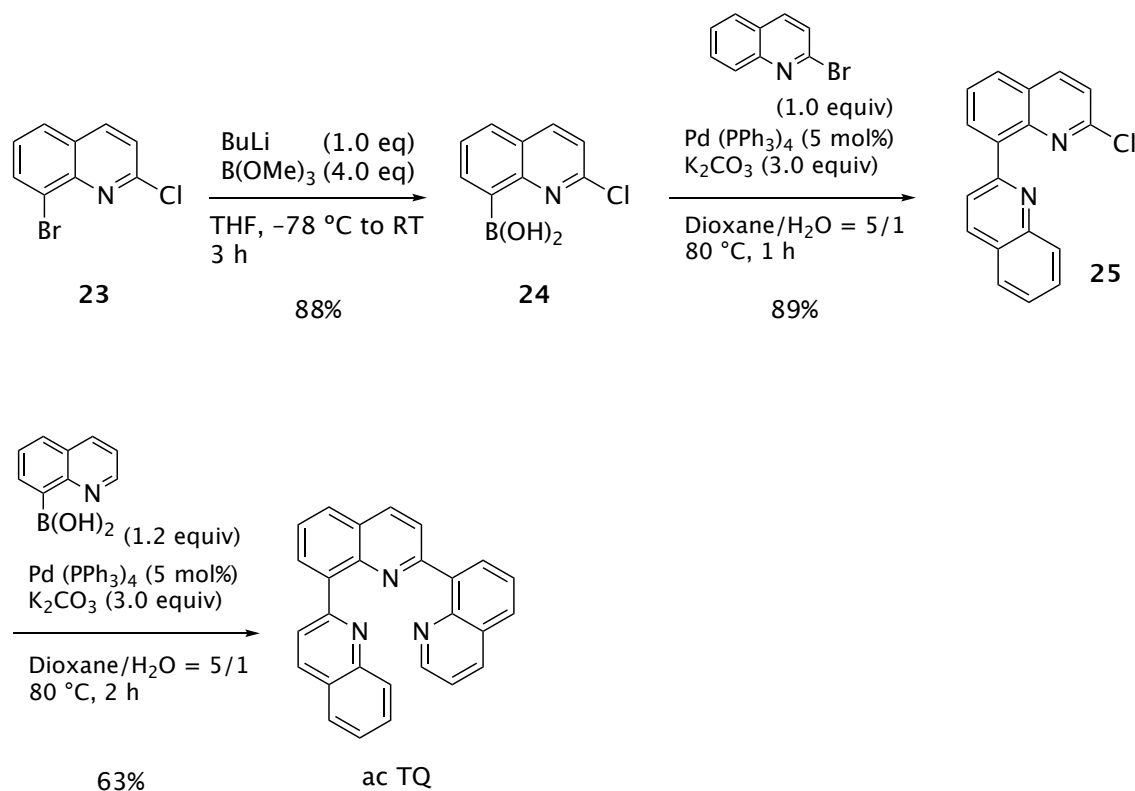
8-5-3-4. Reusability analysis

To a 6 mL vial charged with aqueous solution of 1-hydroxypyrene **17** (0.5 mg/L, 3 mL) was added

0.3 mg of adsorbent **15** (100 mg/L) at 25 °C, and the resulting mixture was mechanically shaken (100 rpm) for 24 h. The aliquot (1.5 mL) of solution was taken and the concentration of the contaminant was measured by UV-vis analysis to determine the adsorption ratio. Then, the adsorbent was taken out, washed with 3 mL of water to rinse the uncaptured contaminant. The solid material was then treated with 3 mL of methanol by mixing (vortex) for 30 s. The washed solid material was then used as the same experiment above. The adsorption study was conducted three times (94% for 1st use, 82% for 2nd use, and 80% for 3rd use).

8-6.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

8-6-1. Synthesis of acyclic TQ

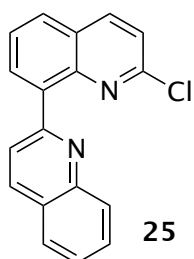


24 was reported compounds (CAS reg#: 2377611-57-7) and prepared by reported method.

2'-chloro-2,8'-biquinoline (**25**)

To a pressure-proof glass vial were added (2-chloroquinolin-8-yl)boronic acid **24** (50 mg, 0.24 mmol), 2-bromoquinoline (50 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (100 mg, 0.72 mmol, 3.0 equiv), and Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0.012 mmol, 5.0 mol%) and the vial was evacuated, back-filled with N₂ gas

for several times, and sealed. To the mixture, 1,4-dioxane (2.0 mL) and H₂O (0.4 mL) were added and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 1 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc/H₂O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 19/1 – 3/2) to give 2'-chloro-2,8'-biquinoline **25** (64 mg, 89% yield) as a white solid.



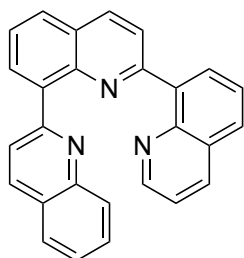
2'-chloro-2,8'-biquinoline (25)

M.p.: 144–146 °C; **IR** (neat) 3374, 3044, 1600, 1504, 1489, 1298, 1120, 1002, 837, 742, 627 cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 8.25–8.17 (m, 3H), 7.92 (ddd, *J* = 19.1, 8.1, 1.4 Hz, 2H), 7.74 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 2H), 7.57 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 157.26, 150.70, 148.56, 145.64,

139.36, 138.72, 135.09, 132.87, 129.81, 129.42, 128.93, 127.70, 127.66, 127.39, 127.34, 126.63, 125.12, 122.67; **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₁₈H₁₂³⁵ClN₂ [M+H]⁺: 291.0689, found: 291.0660.

ac TQ

To a pressure-proof glass vial were added 2'-chloro-2,8'-biquinoline **25** (57 mg, 0.20 mmol), quinolin-8-ylboronic acid (41 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv), K₂CO₃ (81 mg, 0.60 mmol, 3.0 equiv), and Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.01 mmol, 5.0 mol%) and the vial was evacuated, back-filled with N₂ gas for several times, and sealed. To the mixture, 1,4-dioxane (1.5 mL) and H₂O (0.3 mL) were added and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 2 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc/H₂O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 19/1 – 3/2) to give **ac TQ** (47 mg, 63% yield) as a white solid.

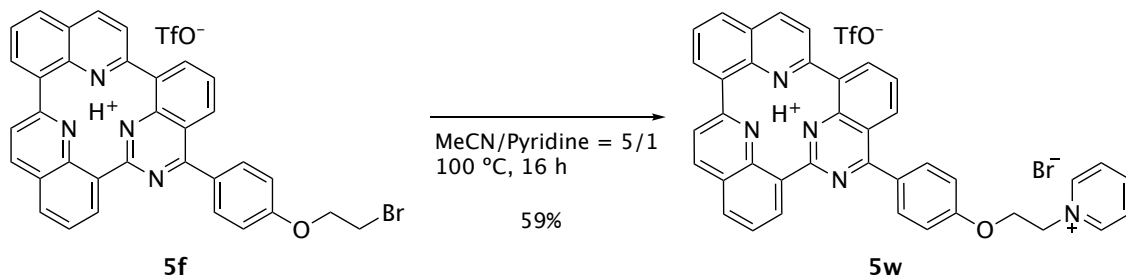


ac TQ

M.p.: 142–144 °C; **IR** (neat) 3043, 1598, 1496, 1218, 817, 794, 772, 744, cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 8.99 (dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.39–8.34 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (ddd, *J* = 12.8, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 8.11 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 8.3, 1.4

Hz, 1H), 7.85–7.71 (m, 3H), 7.65–7.59 (m, 2H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 157.74, 157.50, 150.65, 147.72, 145.22, 145.04, 138.40, 136.68, 135.24, 134.20, 131.30, 129.59, 129.34, 129.20, 129.02, 128.25, 127.69, 127.18, 126.87, 126.47, 126.44, 125.54, 125.24, 121.63 (Three carbon overlap); **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* calculated for C₂₇H₁₈N₃ [M+H]⁺: 384.1501, found: 384.1497.

8-6-2. Synthesis of Q2Qz1 with pyridinium unit **5w**



In a 2 mL glass vial charged with **5f** (20 mg, 0.03 mmol) were added acetonitrile 0.5 mL and pyridine 0.1 mL, and the resulting solution was stirred at 100 °C for 16 h. EtOAc was added and the resulting precipitates were filtered, washed with EtOAc and CH₂Cl₂ to give **5w** (15.3mg, 59%) as a brown solid.

M.p.: 265–267 °C **IR** (neat) 3397, 3064, 1634, 1565, 1478, 1248, 1173, 1028, 984, 845, 760, 684, cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 21.94 (s, 1H), 9.32–9.28 (m, 2H), 8.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.76 (ddd, J = 7.9, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 8.74–8.70 (m, 1H), 8.55–8.50 (m, 1H), 8.49–8.42 (m, 2H), 8.38–8.35 (m, 1H), 8.34–8.30 (m, 2H), 8.29–8.25 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.90–7.85 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54–7.49 (m, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 5.23 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 5.0 Hz, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 168.32, 159.90, 155.85, 152.25, 152.19, 146.30, 146.06, 145.60, 142.05, 141.22, 139.77, 138.61, 136.69, 135.01, 134.44, 133.76, 133.32, 132.66, 132.14, 129.00, 128.66, 128.38, 128.16, 128.06, 127.51, 127.27, 125.54, 122.78, 121.76, 120.93, 120.70 (q, J_1 = 321.6 Hz), 118.75, 115.03, 66.57, 59.98 (One carbon overlap). **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO) δ -77.72. **HRMS** (ESI-TOF): m/z calculated for C₃₉H₂₇N₅O [M–TfO–Br]²⁺: 290.6108, found: 290.6100.

8-6-3. CD melting assay

A quartz cuvette with a 10 mm path length was used to record the spectra over a wavelength range of 200–330 nm with a 1 nm bandwidth, 1 nm step size, and at a 100 nm/min scan speed. CD melting assays were performed at a fixed G-quadruplex concentration (3 μ M), either with or without a fixed concentration (9 μ M) of TQ in KPi buffer (2.25 mM) with 0.75 mM KCl. The data at 265 nm were recorded at intervals of 5 °C over a range of 25–95 °C with a heating rate of 1 °C/min. In the experiment for **Q2Qz1 5** (except for **5w**) and DQ-amide, the melting curve was obtained in the presence of 0.5% DMSO and for **12** in the presence of 5.0% DMSO derived from stock solution of compounds.

DNA Sequence

c-Myc Pu: 5'-TGAGGGTGGGTAGGGTGGGTAA-3'

telomere G4 (antiparallel): GGGTTAGGGTTAGGGTTTGGG

telomere G4 (hybrid): AGGG[TTAGGG]₃

dsDNA: 5'-CCAGTTCGTAGTAACCC-3',

5'-GGGTTACTACGAACTGG-3'

8-6-4. UV titration study

A quartz cuvette with a 10 mm path length was used to record the spectra over a wavelength range of 200–330 nm with a 1 nm bandwidth, 1 nm step size, and at a 100 nm/min scan speed. To the solution of TQ (10 μ M) in KPi buffer (2.25 mM) with 0.75 mM KCl was titrated 1mM G4 solution in 25 mM KPi, 75 mM KCl buffer.

8-6-5. ¹H NMR titration study

G4 samples were prepared in buffer (0.75 mM KPi, 2.25 mM KCl, 10% D₂O, 50 μ M 3-(Trimethylsilyl)propionic-2,2,3,3-*d*₄ acid sodium salt as an internal standard). The final concentration of G4 DNA was 100 μ M, titrated with increasing amounts of TQ.

8-6-6. FID assay

c-MYC G4 (0.25 μ M) was mixed with thiazole orange (0.50 μ M). Each ligand addition (from 0.1 to 14 equivalents) was followed by a 10 min equilibration period, after which the fluorescence spectrum was recorded. (area measured from 510 to 750 nm, λ_{ex} = 531 nm).

参考文献

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 88, 253–256.
- [2] G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 762–785.
- [3] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223–4251.
- [4] V. du Vigneaud, C. Ressler, College John M. Swan, C. W. Roberts, P. G. Katsoyannis, S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4879–4880.
- [5] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860–874.
- [6] P. E. Eaton, T. W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3157–3158.
- [7] E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 397–398.
- [8] Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9219–9221.
- [9] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 145–177.
- [10] A. Yamamoto, K. Morifuji, S. Ikeda, T. Saito, Y. Uchida, A. Misono, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1878–1883.
- [11] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374–4376.
- [12] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821–1823.
- [13] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a.
- [14] J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1771–1780.
- [15] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918–920.
- [16] N. Miyauchi, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440.
- [17] H. Murakami, A. Kawabuchi, K. Kotoo, M. Kunitake, N. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7605–7606.
- [18] J. Wu, K. C.-F. Leung, D. Benítez, J.-Y. Han, S. J. Cantrill, L. Fang, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2008**, 47, 7470–7474.
- [19] W. Zhou, J. Li, X. He, C. Li, J. Lv, Y. Li, S. Wang, H. Liu, D. Zhu, *Chemistry* **2008**, 14, 754–763.
- [20] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017–7036.
- [21] R. M. Izatt, R. E. Terry, B. L. Haymore, L. D. Hansen, N. K. Dalley, A. G. Avondet, J. J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7620–7626.
- [22] J. L. Atwood, G. A. Koutsantonis, C. L. Raston, *Nature* **1994**, 368, 229–231.
- [23] S. Adachi, M. Shibasaki, N. Kumagai, *Nat. Commun.* **2019**, 10, DOI 10.1038/s41467-019-11818-1.
- [24] A. J. Stasyuk, O. A. Stasyuk, M. Solà, A. A. Voityuk, *Chemistry* **2020**, 26, 10896–10902.

- [25] Y. Haketa, K. Yamasumi, H. Maeda, *Chem. Soc. Rev.* **2023**.
- [26] P. B. Karadakov, J. Gerratt, D. L. Cooper, M. Raimondi, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 10186–10195.
- [27] M. Bröring, S. Köhler, C. Kleeberg, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2008**, *47*, 5658–5660.
- [28] T. Ito, Y. Hayashi, S. Shimizu, J. Y. Shin, N. Kobayashi, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed* **2012**, *51*, 8542–8545.
- [29] M. Yamashina, Y. Tanaka, R. Lavendomme, T. K. Ronson, M. Pittelkow, J. R. Nitschke, *Nature* **2019**, *574*, 511–515.
- [30] J. Schneider, C. P. Sindlinger, K. Eichele, H. Schubert, L. Wesemann, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6542–6545.
- [31] H. A. Staab, T. Saupe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 865–879.
- [32] N. Uchida, J. Kuwabara, A. Taketoshi, T. Kanbara, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10631–10637.
- [33] T. Mukaiyama, A. Kawana, Y. Fukuda, J.-I. Matsuo, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 390–391.
- [34] J.-I. Matsuo, A. Kawana, Y. Fukuda, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 712–713.
- [35] K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2003**, *42*, 4077–4082.
- [36] J. S. M. Samec, A. H. Ell, J.-E. Bäckvall, *Chemistry* **2005**, *11*, 2327–2334.
- [37] J.-R. Wang, Y. Fu, B.-B. Zhang, X. Cui, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8293–8297.
- [38] H. Choi, M. Doyle, *Chem. Commun. (Camb.)* **2007**, *7*, 745–747.
- [39] M. Melchionna, P. Fornasiero, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5493–5501.
- [40] S. Das, R. Cauwenbergh, *Synlett* **2022**, *33*, 129–149.
- [41] L. Candish, K. D. Collins, G. C. Cook, J. J. Douglas, A. Gómez-Suárez, A. Jolit, S. Keess, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2907–2980.
- [42] N. A. Romero, K. A. Margrey, N. E. Tay, D. A. Nicewicz, *Science* **2015**, *349*, 1326–1330.
- [43] P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1243–1251.
- [44] H. D. Becker, A. Bjoerk, E. Adler, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1596–1600.
- [45] X.-Q. Zhu, H.-R. Li, Q. Li, T. Ai, J.-Y. Lu, Y. Yang, J.-P. Cheng, *Chemistry* **2003**, *9*, 871–880.
- [46] T. Odajima, M. Ashizawa, Y. Konosu, H. Matsumoto, T. Mori, *J. Mater. Chem. C Mater. Opt. Electron. Devices* **2014**, *2*, 10455–10467.
- [47] M. Ishikawa, Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539–1554.
- [48] M. Movassaghi, M. D. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254–14255.
- [49] G. A. Molander, S. L. J. Trice, B. Tschaen, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5758–5764.
- [50] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172–1176.
- [51] M. Movassaghi, M. D. Hill, O. K. Ahmad, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096–10097.

- [52] R. C. Bugle, R. A. Osteryoung, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1719–1720.
- [53] L. R. Steffel, T. J. Cashman, M. H. Reutershan, B. R. Linton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12956–12957.
- [54] T. L. Schneider, K. T. Halloran, J. A. Hillner, R. R. Conry, B. R. Linton, *Chemistry* **2013**, *19*, 15101–15104.
- [55] S. K. Mishra, N. Suryaprakash, *Chem. Phys. Lett.* **2015**, *639*, 254–260.
- [56] P. S. Kulkarni, J. G. Crespo, C. A. M. Afonso, *Environ. Int.* **2008**, *34*, 139–153.
- [57] S. Tanabe, H. Tanaka, R. Tatsukawa, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **1984**, *13*, 731–738.
- [58] P. A. Bertazzi, C. Zocchetti, A. C. Pesatori, S. Guercilena, M. Sanarico, L. Radice, *Am. J. Epidemiol.* **1989**, *129*, 1187–1200.
- [59] A. Bertazzi, A. C. Pesatori, D. Consonni, A. Tironi, M. T. Landi, C. Zocchetti, *Epidemiology* **1993**, *4*, 398–406.
- [60] R. Pohjanvirta, J. Tuomisto, *Pharmacol. Rev.* **1994**, *46*, 483–549.
- [61] S. Lamichhane, K. C. Bal Krishna, R. Sarukkalige, *Chemosphere* **2016**, *148*, 336–353.
- [62] C. H. Vane, A. W. Kim, D. J. Beriro, M. R. Cave, K. Knights, V. Moss-Hayes, P. C. Nathanail, *Appl. Geochem.* **2014**, *51*, 303–314.
- [63] A. Balati, A. Shahbazi, M. M. Amini, S. H. Hashemi, *J. Water Reuse Desalination* **2015**, *5*, 50–63.
- [64] H. A. Jeng, C.-H. Pan, N. Diawara, G.-P. Chang-Chien, W.-Y. Lin, C.-T. Huang, C.-K. Ho, M.-T. Wu, *Occup. Environ. Med.* **2011**, *68*, 653–658.
- [65] I. W. H. Jarvis, C. Bergvall, M. Bottai, R. Westerholm, U. Stenius, K. Dreij, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2013**, *266*, 408–418.
- [66] K.-H. Kim, S. A. Jahan, E. Kabir, R. J. C. Brown, *Environ. Int.* **2013**, *60*, 71–80.
- [67] M. S. Peixoto, M. F. de Oliveira Galvão, S. R. Batistuzzo de Medeiros, *Chemosphere* **2017**, *188*, 32–48.
- [68] F. C. da Silva Junior, M. B. M. C. Felipe, D. E. F. de Castro, S. C. da S. Araújo, H. C. N. Sisenando, S. R. Batistuzzo de Medeiros, *Environ. Pollut.* **2021**, *278*, 116838.
- [69] B. Ranc, P. Faure, V. Croze, M. O. Simonnot, *J. Hazard. Mater.* **2016**, *312*, 280–297.
- [70] M. H. El-Saeid, A. M. Al-Turki, M. E. A. Nadeem, A. S. Hassanin, M. I. Al-Wabel, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2015**, *22*, 9603–9616.
- [71] L. Chu, L. Cang, G. Fang, Z. Sun, X. Wang, D. Zhou, J. Gao, *J. Hazard. Mater.* **2022**, *428*, 128273.
- [72] R. W. Walters, R. G. Luthy, *Environ. Sci. Technol.* **1984**, *18*, 395–403.
- [73] T. Ohe, H. Ito, M. Kawabuti, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **1993**, *25*, 293–297.
- [74] S. Liu, D. Chen, J. Zheng, L. Zeng, J. Jiang, R. Jiang, F. Zhu, Y. Shen, D. Wu, G. Ouyang, *Nanoscale* **2015**, *7*, 16943–16951.

- [75] D. Brynn Hibbert, P. Thordarson, *Chem. Commun. (Camb.)* **2016**, 52, 12792–12805.
- [76] P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1305–1323.
- [77] T.-L. Choi, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2003**, 42, 1743–1746.
- [78] E. R. Kasala, L. N. Bodduluru, C. C. Barua, C. S. Sriram, R. Gogoi, *Pharmacol. Rep.* **2015**, 67, 996–1009.
- [79] H. Hayatsu, *J. Chromatogr.* **1992**, 597, 37–56.
- [80] M. Wei, H. Wanibuchi, D. Nakae, H. Tsuda, S. Takahashi, M. Hirose, Y. Totsuka, M. Tatematsu, S. Fukushima, *Cancer Sci.* **2011**, 102, 88–94.
- [81] A. Verma, V. K. Yadav, R. Basundra, A. Kumar, S. Chowdhury, *Nucleic Acids Res.* **2009**, 37, 4194–4204.
- [82] T. Simonsson, M. Pribylova, M. Vorlickova, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, 278, 158–166.
- [83] W. Liu, C. Lin, G. Wu, J. Dai, T.-C. Chang, D. Yang, *Nucleic Acids Res.* **2019**, 47, 11931–11942.
- [84] A. Ambrus, D. Chen, J. Dai, R. A. Jones, D. Yang, *Biochemistry* **2005**, 44, 2048–2058.
- [85] C. Sutherland, Y. Cui, H. Mao, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14138–14151.
- [86] R. Chaudhuri, S. Bhattacharya, J. Dash, S. Bhattacharya, *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 42–70.
- [87] A. M. Zahler, J. R. Williamson, T. R. Cech, D. M. Prescott, *Nature* **1991**, 350, 718–720.
- [88] H. Xu, L. H. Hurley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, 129016.
- [89] B. Zamiri, K. Reddy, R. B. Macgregor, C. E. Pearson, *J. Biol. Chem.* **2014**, 289, 4653–4659.
- [90] G. Liu, W. Du, X. Sang, Q. Tong, Y. Wang, G. Chen, Y. Yuan, L. Jiang, W. Cheng, D. Liu, Y. Tian, X. Fu, *Nat. Commun.* **2022**, 13, 1444.
- [91] D. Monchaud, A. Granzhan, N. Saettel, A. Guédin, J.-L. Mergny, M.-P. Teulade-Fichou, *J. Nucleic Acids* **2010**, 2010, DOI 10.4061/2010/525862.
- [92] M.-Y. Kim, H. Vankayalapati, K. Shin-Ya, K. Wierzba, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2098–2099.
- [93] R. J. Fiel, J. C. Howard, E. H. Mark, *Nucleic Acids Res.* **1979**.
- [94] F. X. Han, R. T. Wheelhouse, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3561–3570.
- [95] D. F. Shi, R. T. Wheelhouse, D. Sun, L. H. Hurley, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4509–4523.
- [96] F. Papi, C. Bazzicalupi, M. Ferraroni, G. Ciolli, P. Lombardi, A. Y. Khan, G. S. Kumar, P. Gratteri, *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 645–650.
- [97] A. Marchand, F. Rosu, R. Zenobi, V. Gabelica, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 12553–12565.
- [98] H. Bertrand, A. Granzhan, D. Monchaud, N. Saettel, R. Guillot, S. Clifford, A. Guédin,

- J.-L. Mergny, M.-P. Teulade-Fichou, *Chemistry* **2011**, *17*, 4529–4539.
- [99] J. Dai, M. Carver, L. H. Hurley, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17673–17680.
- [100] C. Liu, B. Zhou, Y. Geng, D. Yan Tam, R. Feng, H. Miao, N. Xu, X. Shi, Y. You, Y. Hong, B. Z. Tang, P. Kwan Lo, V. Kuryavyi, G. Zhu, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 218–226.
- [101] A. Matsugami, Y. Xu, Y. Noguchi, H. Sugiyama, M. Katahira, *FEBS J.* **2007**, *274*, 3545–3556.
- [102] Y. R. Uldrikis, G. Y. Dubur, I. V. Dipan, B. S. Chekavichus, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1975**, *11*, 1070–1076.
- [103] E. Tatunashvili, B. Chan, P. E. Nashar, C. S. P. McErlean, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1812–1819.

謝辞

ご多忙の中、ご指導、ご鞭撻を賜りました、本学分子創成化学講座 熊谷直哉教授、堤亮祐助教、Wei Xu 助教、小林透威 特任助教に深く感謝し、心より御礼申し上げます。

本研究において、実験に対する指摘から研究の方向性に関する助言まで研究指導にご尽力頂きました、本学薬学教育研究センター 大江知之教授に深く感謝し、心より御礼申し上げます。

本研究において、合成した化合物の結晶構造解析を行っていただきました、微生物化学研究所研究員 木村智之博士に心より御礼申し上げます。

本研究において、超分子錯体の CSI-MS 解析を行っていただきました、Bruker Japan 株式会社 中林亮博士、坂本茂博士に心より御礼申し上げます。

日常生活においても研究の推進においても、長きに渡って支えて頂きました先輩方、同期生、後輩 方に深く感謝申し上げます。

最後になりましたが、分子創成化学講座の益々の御発展を祈念いたします。

2025 年 1 月

狩俣 太雅